ERSTE KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT BAY K 4999, EINEM NEUEN BREITSPEKTRUM–PENICILLIN, BEI DER BEHANDLUNG VON HARNWEGINFEKTIONEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GABRIELE GEIER

aus Brilon

BONN 1980

ERSTE KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT BAY K 4999, EINEM NEUEN BREITSPEKTRUM–PENICILLIN, BEI DER BEHANDLUNG VON HARNWEGINFEKTIONEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GABRIELE GEIER

aus Brilon

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. L. Weißbach

2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. Chr. Krasemann

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. W. Vahlensieck

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: Fa. M. Wehle, Bonn-Witterschlick

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
1. ZIELE BEI DER NEUENTWICKLUNG VON CHEMOTHERAPEUTIKA	5
2. CHARAKTERISIERUNG NEUER PENICILLINDERIVATE	7
2.1. Historischer Rückblick	7
2.2. Neue halbsynthetische Breitspektrum-Penicilline	8
3. BAY k 4999, EIN NEU ENTWICKELTES HALBSYNTHETISCHES PENICILLINDERIVAT	11
3.1. Antibakterielle Wirksamkeit von BAY k 4999	12
3.2. Pharmakokinetik	14
3.3. Systemische und lokale Verträglichkeitsprüfungen	14
3.3.1. Akute Toxizität	14
3.3.2. Subakute Toxizität	15
3.3.3. Subchronische Toxizität	16
4. EIGENE BEOBACHTUNGEN BEI DER KLINISCHEN ANWENDUNG VON BAY k 4999	17
4.1. Ziel der Prüfung	17
4.2. Übersicht über 40 behandelte Patienten mit Harnwegsinfekten	17
4.2.1. Alter und Geschlecht	18
4.2.2. Diagnose	18
4.2.3. Keimspektrum	19
4.3. Durchführung der Prüfung	19
4.3.1. Dosierung	19
4.3.2. Applikation	20
4.4. Untersuchungen zur Wirksamkeit	20
4.4.1. Kriterien für die Beurteilung der bakteriologischen Befunde	21
4.4.2. Bakteriologische Daten	21
4.4.3. Urinbefunde	22
4.4.4. Klinische Symptomatik	23

Seite:

4.5. Untersuchungen zur Verträglichkeit 23

4.5.1. Kriterien für die Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit 23

4.5.2. Hämatologie 24

4.5.3. Klinisch-chemische Untersuchungen 24

4.5.4. Urinbefunde 25

4.5.5. Klinik 25

4.6. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen 25

4.6.1. Wirksamkeit 25

4.6.1.1. Bakteriologische Ergebnisse 25

4.6.1.2. Urinbefunde 27

4.6.1.3. Klinische Wirksamkeit 28

4.6.2. Verträglichkeit 28

4.6.2.1. Systemische Verträglichkeit 28

4.6.2.2. Begleiterscheinungen und lokale Verträglichkeit 32

5. DISKUSSION 33

6. ZUSAMMENFASSUNG 43

7. TABELLEN 46

8. LITERATURVERZEICHNIS 58

1. ZIELE BEI DER NEUENTWICKLUNG VON CHEMOTHERAPEUTIKA

Seit den grundlegenden Arbeiten von PAUL EHRLICH ist bekannt, daß lebende Organismen die Fähigkeit besitzen, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen. Diese Anpassungsmechanismen beruhen hauptsächlich auf Mutation, Selektion sowie auf der Übertragung episomaler R-Faktoren (10, 55, 65, 92, 94). Gefördert wird diese Entwicklung durch den häufig unnötigen und ungezielten Einsatz von Antibiotika; so sieht PETERS einen der häufigsten Gründe für eine schnelle Resistenzentwicklung in zu niedriger Dosierung und zu kurzer Therapiedauer. Diese zwei Faktoren können eine Selektion primär resistenter Keime fördern (66).

Viele Autoren berichten über eine deutliche Zunahme therapeutisch schlecht zu beeinflussender Bakterienarten bei Harnwegsinfektionen. Danach sind überwiegend Keime aus der Klebsiella-Enterobacter-Serratia-Gruppe, Proteus-Arten sowie Pseudomonas aeruginosa betroffen (19, 27, 38, 46, 51, 55, 62, 66, 74, 78, 87, 97, 100). RINGELMANN hebt den jährlich steigenden Anteil dieser Erreger hervor: waren sie 1953 nur zu 8-10 % an Harnwegsinfektionen beteiligt, ist ihr Anteil heute bis auf 40 % gestiegen (72). Selbst in dem relativ kurzen Zeitraum von 1-2 Jahren sind bereits erhebliche Verschiebungen in der Häufigkeit der Erreger sowie eindeutige Resistenzentwicklungen eingetreten (27, 66). Das Auftreten und die Epidemiologie dieser resistenten Stämme ist regional unterschiedlich und hängt stark von Gebrauch und Anwendung der verschiedenen Antibiotika ab (5, 18, 27, 38, 86, 87, 97). SCHMIEDT und HOFSTETTER untersuchten die Empfindlichkeitsänderung pathogener Harnkeime für den Zeitraum 1968- 1972 und fanden einen starken Sensibilitätsverlust gegenüber häufig eingesetzten Antibiotika: Proteus, Pseudomonas und Klebsiellen zeigten gegenüber Chloramphenicol und Tetracyclinen eine sehr schlechte in vitro- Wirksamkeit; beide Sub-

stanzen hatten höchstens noch eine beschränkte Wirkung bei Staphylococcus aureus und Escherichia coli. Gegenüber Ampicillin betonen sie die geringe Empfindlichkeit von Pseudomonas (6,4 %) und der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe (14,9 %). Auf die zunehmende Wirkungslosigkeit von Ampicillin hatten sie bereits 1973 hingewiesen (87). Während LIPSKY 1970 noch eine 100%ige Wirksamkeit von Gentamycin gegenüber Escherichia coli, Proteus und Pseudomonasstämmen feststellen konnte (55), betont HOFSTETTER eine nachlassende Empfindlichkeit. Sie betrug nur noch ca. 63 % (38). Diese Befunde werden von anderen Autoren bestätigt, die ebenfalls eine Sensibilitätsabnahme der meisten Bakterienarten gegenüber den gebräuchlichsten Antibiotika feststellen (27, 66, 76, 78, 99). Aus diesen Gründen wird immer wieder gefordert, daß möglichst nur eine gezielte Therapie erfolgt, was das Wissen um den Erreger und seine Resistenzlage gegenüber den verschiedenen zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika voraussetzt (77, 79, 82, 93, 96). Muß jedoch aus vitaler Indikation sofort mit der Therapie begonnen werden, also vor Erregerisolierung und Antibiogramm, bedarf es des Einsatzes von Antibiotika mit breitem Spektrum, von denen man aus Erfahrung weiß, daß sie nach Möglichkeit alle in Frage kommenden Keime umfassen (33). Im Falle der akuten Pyelonephritis, der häufigsten Nierenerkrankung, kommen überwiegend gramnegative Keime in Frage, zu denen außer Escherichia coli und Enterokokken auch die sogenannten Problemkeime Proteus, Pseudomonas und Klebsiellen gehören (47, 66, 72, 97, 100).

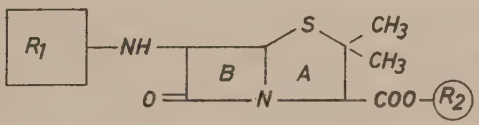
Aus diesen Überlegungen heraus ist es sinnvoll und notwendig, ständig neue Antibiotika zu suchen, die ein breiteres Spektrum haben und möglichst auch die Problemkeime miterfassen. Neue Entwicklungen können jedoch nur dann praktische Bedeutung erlangen, wenn sie im Vergleich zu anderen Mitteln entweder über eine höhere antibakterielle Wirkung verfügen, geringere Nebenwirkungen aufweisen oder eine günstigere Pharmakokinetik haben. Pharmakokinetische

Größen wie Resorption, Eiweißbindung und Abbau beeinflussen dabei entscheidend das Konzentrationsgeschehen am Wirkungsort (37).
Im folgenden Abschnitt soll nun auf Neuentwicklungen aus der Gruppe der halbsynthetischen Penicilline eingegangen werden, die diese Forderungen erfüllen.

2. CHARAKTERISIERUNG NEUER PENICILLINDERIVATE

2.1. Historischer Rückblick

Seit der zufälligen Entdeckung des Penicillins und seiner antibakteriellen Wirkung durch FLEMING 1928 wurden Versuche unternommen, diese Substanz zur Bekämpfung von Infektionen nutzbar zu machen. So gelang 1940 LANCET die Reindarstellung des Penicillin G, das noch heute das therapeutisch bedeutsamste Antibiotikum ist. Seine Wirksamkeit liegt vor allem im grampositiven Bereich: Milzbrandbazillen sowie einige gramnegative Keime wie Gonokokken und Meningokokken werden wirksam bekämpft, während die meisten gramnegativen Erreger wie z. B. Escherichia coli, Proteus, Pseudomonas, Salmonellen und Shigellen nicht getroffen werden. Aus Kulturen von Penicillium chrysogenum gelang BATCHELOR 1959 die Isolierung der reinen 6-amino-Penicillansäure, die die Grundsubstanz aller Penicilline darstellt und nur schwach bakteriostatisch wirksam ist:



A-Thiazolring B=ß-Laktamring

Die Resorptionsgeschwindigkeit, Stabilität und Löslichkeit werden durch Substitution in R_2 beeinflußt. Mit der chemischen Einführung von verschiedenen Acylresten in R_1 gelang es, neue halbsynthetische Penicilline herzustellen, die sich in ihren Eigenschaften von dem ursprünglichen Penicillin G mehr oder weniger unterscheiden (65).

2.2. Neue halbsynthetische Breitspektrum- Penicilline

Durch die fast völlige Beschränkung des Penicillin G auf den grampositiven Bereich wurde seit Jahren versucht, Penicillinderivate herzustellen, die ein breiteres antibakterielles Spektrum haben und auch die gramnegativen Keime erfassen. Dies gelang 1961 mit der Entwicklung des AMPICILLINS, das gegen grampositive Keime nur 25 - 50 % der Wirkungsintensität des Penicillin G hat, aber gut wirksam gegen gramnegative Erreger wie Salmonellen, Shigellen, Hämophilus influenzae, Enterokokken und Listerien ist (26).

Das 1967 synthetisierte CARBENICILLIN ist gegen grampositive Keime weniger wirksam, bei gramnegativen im Vergleich zu Ampicillin im allgemeinen besser bei Pseudomonas und Proteus, im allgemeinen schwächer bei Escherichia coli, Salmonellen und Shigellen. Unwirksam ist es bei Klebsiellen (26). Heute ist diese Substanz nur noch von historischem Interesse.

Ein großer Nachteil des Penicillin G ist die Säureempfindlichkeit, die eine parenterale Anwendung erforderlich macht. Durch die Entwicklung säurefester Substanzen konnten diese oral appliziert werden. So wurden in den letzten Jahren einige neue oral wirksame Penicilline entwickelt: 1972 das CICLACILLIN, mit einem dem Ampicillin ähnlichen Wirkungsspektrum und ähnlicher Intensität aber besserer Resorption und wahrscheinlich weniger Nebenwirkungen von

Seiten des Magen-Darmtraktes (4, 40).

Ebenfalls 1972 wurde das dem Ampicillin sehr ähnliche AZIDOCILLIN hergestellt, das anstelle der NH_2-Gruppe des Ampicillins ein N_3 trägt. Auch diese Substanz ist auf Grund geringerer Nebenwirkungen (Hautreaktionen und gastrointestinale Nebenerscheinungen) verträglicher als Ampicillin und kann ebenso wie Ciclacillin bei Hämophilus influenzae und Enterokokken wirksam sein, zwei Keimarten, für die bisher als einziges oral wirksames Antibiotikum nur Ampicillin zur Verfügung stand (4, 34).

Versuche, die nur mäßige Resorption des Ampicillins zu erhöhen, führten 1972 mit der Entwicklung des PIVAMPICILLINS und 1973 mit der des AMOXYCILLINS zum Erfolg. Pivampicillin ist ein Ester des Ampicillins, aus dem im Organismus nach rascher und fast vollständiger Spaltung durch unspezifische Esterasen Ampicillin, Pivalinsäure und Formaldehyd werden. Amoxycillin unterscheidet sich nur durch die zusätzliche Hydroxylgruppe vom Ampicillin. Die enterale Resorption wird dadurch verdoppelt. Die sicherere und höhere orale Aufnahme von Amoxycillin und Pivampicillin bei der vermutlich gleichen Wirkungsintensität des Ampicillins lassen beide Präparate gegenüber Ampicillin überlegen erscheinen (4, 34, 40, 75, 82). Durch die Veresterung des Carbenicillins mit Indanol gelang 1973 die Entwicklung einer oral applizierbaren Form des Carbenicillins. Diese Substanz, CARINDACILLIN genannt, wird jedoch nur unvollständig zu etwa 40 % resorbiert. Da 60 % der applizierten Dosis im Magen-Darm-Kanal verbleiben, ist die Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen hoch. Sie betragen bereits bei der üblichen Tagesdosis bis zu 20 % und lassen eine höhere Dosierung nicht zu, so daß die Gefahr subinhibitorischer Konzentrationen besteht und systemische Infektionen nicht oral behandelt werden können. Dieses Präparat kann nur als erster Schritt bei der Entwicklung eines

Oral-Carbenicillins angesehen werden (4, 82). Eine neuere, jedoch in die Gruppe der nur parenteral anzuwendenden Penicillinderivate gehörende Substanz ist das 1973 entwickelte TICARCILLIN, das dem Carbenicillin ähnlich ist und ihm in seiner antibakteriellen Wirksamkeit entspricht. Hervorzuheben ist seine hohe Aktivität gegenüber Pseudomonasspezies und Escherichia coli-Stämmen. Auch Enterobacter zeigt eine erheblich höhere Empfindlichkeit gegenüber Ticarcillin als gegenüber Ampicillin. Von Staphylokokken -Penicillinase wird Ticarcillin weniger angegriffen als Ampicillin, so daß die meisten Ampicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämme durch therapeutisch erreichbare Ticarcillinspiegel gehemmt werden. Ticarcillin ergibt bei gleicher Dosierung wie Carbenicillin höhere und längere Blutspiegel. Somit ist auf Grund der höheren Konzentrationen und Aktivität Pseudomonas aeruginosa bei gleicher Dosierung mit Ticarcillin sehr viel leichter zu hemmen als mit Carbenicillin (22, 34, 75, 82).

SULFOCILLIN, eine Verbindung die weitgehend dem Carbenicillin entspricht, stellt offenbar keinen Vorteil gegenüber Carbenicillin dar und ist dem Ticarcillin unterlegen (34). Auch EPICILLIN, eine Substanz, die sich nur wenig von Ampicillin unterscheidet und in ihren biologischen Eigenschaften beinahe mit ihm identisch erscheint, läßt nur schwer eine Berechtigung zur Einführung erkennen (34, 75, 82).

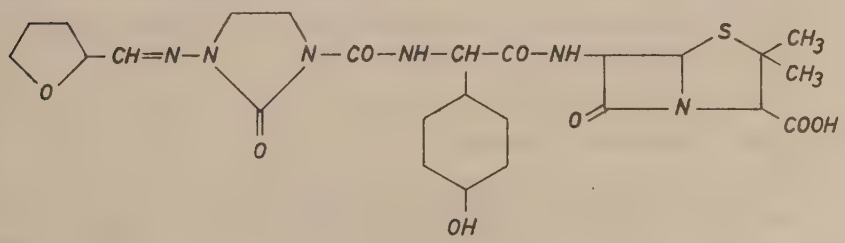
1974 ist der Firma Bayer mit der Entwicklung von MEZLOCILLIN und AZLOCILLIN eine Bereicherung des Spektrums der Breitbandantibiotika gelungen. Die hohen minimalen Hemmkonzentrationen von Carbenicillin bei einigen Serratia marcescens- und Pseudomonas-Stämmen und dessen praktische Wirkungslosigkeit gegenüber Klebsiella pneumoniae hatten zur Suche nach neuen Penicillinderivaten geführt, die über bessere in vitro Aktivitäten verfügen bei gleicher oder ähnlich guter Pharmakokinetik. Diese Forderungen werden von Mezlo- und Azlocillin, die beide zur Gruppe der neuen Acylureidopenicil-

line (entstanden durch die Acylierung von Ampicillin) gehören und parenteral appliziert werden, erfüllt. So sind Azlocillin und Mezlocillin bezüglich der MHK bei Pseudomonas und Klebsiella-Infektionen dem Carbenicillin überlegen; bei Proteus und Serratia übertrifft Mezlocillin die Carbenicillinwirkung. Hervorzuheben ist die ausgezeichnete antibakterielle Aktivität von Azlocillin gegenüber Pseudomonas. Das trifft auch für die Stämme zu, die gegen Gentamycin resistent sind. Beide Präparate bedeuten also einen Fortschritt bei der Behandlung der gramnegativen Problemkeime (22, 23, 35, 40, 48, 52, 56, 58, 59, 75, 82, 91).

In der Hoffnung, der Gruppe der neuen Acylureidopenicilline ein weiteres Präparat mit ähnlich guten oder noch besseren Eigenschaften hinzufügen zu können, entwickelte die Firma Bayer BAY k 4999, das im folgenden vorgestellt werden soll.

3. BAY k 4999, EIN NEU ENTWICKELTES HALBSYNTHETISCHES PENICILLIN-DERIVAT

BAY k 4999 ist ein in den Forschungslaboratorien der Firma Bayer AG entwickeltes halbsynthetisches Penicillin aus der Gruppe der acylierten Ampicilline. Es handelt sich um ein N-Acylderivat von Amoxycillin mit einer substituierten Imino-Ureido-Carbonyl-Seitenkette, das folgende Struktur aufweist:



Die Substanz, ein weißes, kristallines Pulver mit einem Molekulargewicht von 592,6 liegt als Mono-Natrium-Salz vor, ist gut wasserlöslich (pH der Lösung 5,8 - 6,5) und zur parenteralen Applikation vorgesehen (63).

3.1. Antibakterielle Wirksamkeit von BAY k 4999

BAY k 4999 verfügt über ein sehr breites Wirkungsspektrum und ist in vitro sowohl gegen die vor allem bei der Behandlung von Harnwegsinfekten wichtigen gramnegativen Bakteriengattungen Escherichia coli, Klebsiella spec., Enterobacter aer., Proteus-Arten, Pseudomonas aer. sowie gegen grampositive Kokken wie Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken wirksam. Seine Wirkungsweise ist bakterizid (63).
Ein Vergleich mit anderen Antibiotika ergibt folgendes Bild: In vitro ist die Steigerung der Wirkung gegen empfindliche Escherichia coli-Stämme hervorzuheben, wobei es Stämme, die keine ß-Lactamasen produzieren, mit weit geringeren MIC-Werten hemmt als Piperacillin, Mezlocillin oder Carbenicillin; im Vergleich zu Ampicillin ist die Aktivität von BAY k 4999 im Mittel um den Faktor 10 höher. Weiterhin ist die Substanz im gramnegativen Bereich gegen Pseudomonas aer. gleich wirksam wie Piperacillin, dagegen 8-32 mal wirksamer als Ticarcillin, Azlocillin oder Carbenicillin. Gegen Proteus-Bakterien ist BAY k 4999 allen Vergleichspräparaten weit überlegen. In der Gattung Klebsiella sind Cefazolin-empfindliche Bakterien ebenfalls gegen BAY k 4999 sensibel. Die Substanz hemmt viele Stämme bei geringeren Konzentrationen im Vergleich zu Piperacillin und Carbenicillin. Gegenüber Citrobacter und Enterobacter ist BAY k 4999 4-6 mal wirksamer als die Vergleichssubstanzen. Grampositive Bakterien wie z. B. Staphylococcus aureus werden durch BAY k 4999 ähnlich gut gehemmt wie durch Carbenicillin. Im grampositiven Bereich

ist jedoch Ampicillin gegenüber Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken wirksamer als BAY k 4999 (30, 31, 45, 49, 50, 53, 69, 70, 98, 101).

In Kombination mit verschiedenen Aminoglykosiden zeigt Bay k 4999 eine sehr hohe Aktivität besonders Stämmen gegenüber, die nosokomiale Infektionen auslösen (20, 30, 83).

Hervorzuheben ist die hohe molare Wirksamkeit * von BAY k 4999 sowohl in vitro als auch im Tierversuch. So liegen die Mediane der minimalen Hemmkonzentrationen im Vergleich zu Ampicillin, Carbenicillin sowie Cephalotin und Cefazolin niedriger. Die minimalen Hemmkonzentrationen ergeben im Reihenverdünnungstest bei Escherichia coli im Vergleich zu Ampicillin eine Wirkungssteigerung von BAY k 4999 um den Faktor 4-8 (60). Diese Ergebnisse werden durch andere Studien unterstrichen (45, 53, 69, 98).

Da BAY k 4999 gegen viele ß-Lactamasen instabil ist, liegen die Mediane der minimalen Hemmkonzentrationen im Bereich der ß-Lactamase produzierenden Bakterien für Cephalotin und Cefazolin niedriger. Diese Instabilität wird jedoch teilweise durch die hohe molare Wirksamkeit von BAY k 4999 ausgeglichen, so daß auch Bakterien, die wegen der starken ß-Lactamasebildung gegen Ampicillin und Carbenicillin resistent sind, trotzdem gegenüber BAY k 4999 empfindlich sein können (60, 98).

Auch im Tierversuch mit infizierten Mäusen zeigt BAY k 4999 eine gute Wirksamkeit. So wird bei intraperitonealer Infektion mit Escherichia coli bei der Beurteilung der Überlebensrate die ausgezeichnete Wirkung von Ampicillin erreicht, die von Cefazolin

---

*

Die molare Wirksamkeit vergleicht die Hemmung gegenüber einem Teststamm bezogen auf 1 Mol des betreffenden Antibiotikums, wobei 1 Mol dem Molekulargewicht der Substanz in g entspricht.

und Carbenicillin weit übertroffen. Auch bei Infektionen mit Klebsiellen, die gegen Cefazolin empfindlich waren, ist die antibakterielle Wirkung von BAY k 4999 größer als die von Cefazolin. Infektionen mit Pseudomonas-Bakterien wurden ebenfalls erfolgreich behandelt (60).

3.2. Pharmakokinetik

In einer ersten Studie zur Pharmakokinetik am Menschen wurden 26 männlichen Probanden Dosen von 0,1 - 4,0 g BAY k 4999 als einmalige intravenöse Injektion verabreicht. Die mittleren Serumkonzentrationen lagen 5 min. nach der Injektion von 2 g bei 283 µg/ml und nach 1 g bei 118 µg/ml. Die mittleren Konzentrationen betrugen 2 Std. nach der Injektion von 2 g 9,3 µg/ml und von 1 g 6,5 µg/ml.
Auf Grund der Ergebnisse konnte eine Serum-Halbwertszeit von 60 - 100 min. ermittelt werden. Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderen Untersuchern berichtet (63, 70).
Im Urin wurden im Zeitraum von 0-8 Stunden nach der Injektion im Durchschnitt 22,6 % der verabreichten Dosis wiedergefunden. Metaboliten, die gegen gramnegative Bakterien wirksam sind, wurden im Harn nicht entdeckt (63).

3.3. Systemische und lokale Verträglichkeitsprüfungen

3.3.1. Akute Toxizität

Zur Ermittlung der akuten Toxizität wurde die LD_{50} bestimmt, d.h. die Medikamentendosis pro kg Körpergewicht, nach der 50 % der behandelten Tiere sterben. Sie liegt bei Mäusen nach einmaliger intravenöser Applikation bei 2500-3000 mg/kg KG, bei Ratten zwischen

520 und 663 mg/kg KG, bei Kaninchen bei 2000-3200 mg/kg KG, bei Hunden über 2ooo mg/kg KG und bei Affen ebenfalls über 2000 mg/kg KG. Ratten erwiesen sich bei intravenöser Injektion als empfindlichste Spezies.
Bei der oralen Verabreichung von Dosen bis zu 5000 bzw. 10 000 mg/kg KG wurden bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden weder Unverträglichkeits- noch Vergiftungserscheinungen beobachtet.
Die lokale Verträglichkeit war bei allen Tierspezies gut. Eine vergleichende Toxizitätsprüfung von BAY k 4999, Oxacillin und Dicloxacillin an Ratten, denen die drei Substanzen in einer Dauerinfusion von 2 g/kg/h intravenös bis zum Exitus infundiert wurden, ergab, daß von den drei getesteten Substanzen BAY k 4999 am besten vertragen wurde. Die bis zum Exitus verabreichte Dosis lag bei BAY k 4999 weit höher als bei den Vergleichspräparaten (63).

3.3.2. Subakute Toxizität

Zur Feststellung der systemischen Verträglichkeit bzw. einer eventuell auftretenden kumulativ toxischen Wirkung von BAY k 4999 wurden subakute Toxizitätsversuche an Ratten durchgeführt, denen 2 Wochen lang täglich 1 x die Substanz in Dosierungen bis zu 400 mg/kg KG intravenös verabreicht wurde (bei Beagle-Hunden 4 Wochen lang 1 x täglich bis zu 800 mg/kg KG).
Die lokale Verträglichkeit war in beiden Versuchsreihen gut. Die Untersuchungsergebnisse wiesen bei den Ratten bei einer Dosis bis einschließlich 200 mg/kg KG nicht auf subakute Schädigungen hin. Bei einigen Tieren jedoch wirkte die Dosis von 400 mg/kg KG akut tödlich, ohne daß die durchgeführten makroskopischen und histopathologischen sowie die hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen oder die Urinbefunde bei den verendeten bzw. über-

lebenden Tieren dieser Dosisgruppe Hinweise auf prüfsubstanzbedingte Veränderungen ergaben.
Bei den Hunden führte die Behandlung in allen Dosierungen (wie nach Penicillininjektionen beim Hund häufig zu beobachten) zu starken allergischen Erscheinungen. Außer einer nicht eitrigen Nephritis, die bei zwei Hunden der höchsten Dosisgruppe (800 mg/kg KG) festgestellt wurde und die als Behandlungsfolge nicht ausgeschlossen werden konnte, traten keine weiteren durch die Prüfsubstanz bedingten Effekte auf (63).

3.3.3. Subchronische Toxizität

Die subchronische Toxizität wurde in einer 3 Monate dauernden Prüfung an Ratten untersucht, denen täglich bis zu 1000 mg/kg KG BAY k 4999 intraperitoneal verabreicht wurde (85). Die Dosierung von 250 mg/kg KG wurde von den männlichen, Dosierungen bis zu 500 mg/kg KG von den weiblichen Tieren ohne erkennbare Schädigung vertragen. Jedoch lagen die Körpergewichte der männlichen Ratten nach Dosierungen von 500 und 1000 mg/kg KG vorübergehend niedriger als bei den Kontrolltieren, außerdem kam es in der Dosisgruppe von 1000 mg/kg KG ebenfalls bei den männlichen Ratten zu geringeren Erythrozytenzahlen sowie zu erniedrigten Hämoglobin- und Hämatokritwerten, die auf eine Schädigung durch BAY k 4999 hinweisen. Nach 500 mg/kg KG lagen die Nebennierengewichte der männlichen Tiere, nach 1000 mg/kg KG die Leber- und Nebennierengewichte beider Geschlechter signifikant höher, die Thymusgewichte dagegen niedriger als bei den Kontrolltieren.
Die subchronische Toxizität wurde außerdem in einer 13-Wochen-Studie an Beagle-Hunden untersucht, denen die Prüfsubstanz in Dosierungen bis zu 800 mg/kg KG intravenös verabreicht wurde (85).

Von der 6. Behandlungswoche an traten Thrombozytenabfälle unter 100.000/mm^3 auf, und zwar am ausgeprägtesten nach der Maximaldosis von 800 mg/kg KG, in einzelnen Fällen aber auch nach niedrigeren Dosierungen.

Am 49. und 50. Behandlungstag kam es ca. 2 Std. nach der letzten Injektion unter den Zeichen eines Herz-Kreislaufversagens zum unerwarteten Tod zweier Versuchstiere. Die sofort durchgeführten Sektionen ergaben keine Besonderheiten, die den plötzlichen Tod hätten erklären können. In beiden Fällen war die Milz allerdings erheblich vergrößert.

Die klinisch-chemischen und hämatologischen Werte lagen bei beiden Tieren bei der letzten Zwischenuntersuchung im Normalbereich. Lediglich bei einem der Tiere war zwischen den letzten beiden Gewichtskontrollen eine Abnahme von 1100 g bemerkenswert.

4. EIGENE BEOBACHTUNGEN BEI DER KLINISCHEN ANWENDUNG VON BAY k 4999

4.1. Ziel der Prüfung

Nachdem erste Prüfungen an gesunden Probanden mit Dosen bis zu 4 g bei einmaliger intravenöser Anwendung eine gute Verträglichkeit gezeigt hatten, sollte nun bei einer zunehmenden Behandlungsdauer von einem bis zu fünfzehn Tagen und Dosen von 3 x 1 g bzw. 3 x 2 g/tgl. die lokale und systemische Verträglichkeit eruiert werden. Außerdem sollten bei Patienten, die mindestens 5 Tage behandelt wurden, erste Untersuchungen zur antibakteriellen Wirksamkeit von BAY k 4999 bei Harnwegsinfektionen durchgeführt werden.

4.2. Übersicht über 40 behandelte Patienten mit Harnwegsinfekten

Es wurden 40 erwachsene, hospitalisierte Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. W. Vahlensiek)

therapiert, die an einer Harnwegsinfektion litten.

Von der Prüfung ausgeschlossen wurden:

1. Patienten, die an einer anamnestisch bekannten Penicillinallergie oder an einer Allergie aus anderen Ursachen oder an Asthma bronchiale litten
2. Patientinnen, die gravide waren
3. Kinder unter 14 Jahren
4. Patienten, die an einer schweren Herz-Kreislaufinsuffizienz litten

4.2.1. Alter und Geschlecht

28 Männer und 12 Frauen erhielten BAY k 4999. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 53,45 Jahre; das der Männer 53,75, das der Frauen 52,75 Jahre. Der jüngste Patient war 18, der älteste 83 Jahre alt.

4.2.2. Diagnose

Bei allen Patienten lag entweder ein akuter, rezidivierender oder chronischer Harnwegsinfekt vor. Eine Obstruktion als prädisponierender Faktor für eine Harnwegsinfektion bestand während der Behandlung in 10 der 20 Fälle, die zur Beurteilung der bakteriologischen Wirksamkeit herangezogen wurden. 3 x lagen gleichzeitig mehrere infekt-begünstigende Ursachen vor.

In 3 der 20 Fälle war eine Beseitigung der Obstruktion vor Behandlungsbeginn und in weiteren 3 Fällen während der Therapie erfolgt. 1 x wurde dabei von zwei Faktoren nur der eine (Nephrolithiasis) während der Behandlung beseitigt, der andere (neurogene Blasenentleerungsstörung bei Querschnittslähmung) blieb be-

stehen.
Bei 5 der zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogenen Fällen lag entweder keine Obstruktion vor bzw. blieb die urologische Erkrankung ohne geklärte Ursache.
Eine Aufschlüsselung der Diagnosen zeigt Tabelle 1.

4.2.3. Keimspektrum

In 15 der 20 Fälle, die zur Beurteilung der antibakteriellen Wirksamkeit herangezogen wurden, lag eine Monoinfektion vor und 5 x eine Mischinfektion mit zwei Erregern, an der Klebsiella spec., Enterokokken, Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis und Proteus mirabilis beteiligt waren.
Der am häufigste isolierte Erreger war Escherichia coli mit 36 %. Es folgen Klebsiella spec. mit 24 %, Staphylococcus epidermidis mit 20 %, Enterokokken mit 12 %, Proteus mirabilis bzw. Pseudomonas aeruginosa mit jeweils 4 % (vgl. Tabelle 2).
Das Keimspektrum weicht somit durch den geringen Anteil an Proteus-Arten und den hohen Anteil an Staphylococcus epidermidis von dem üblicherweise bei Harnwegsinfektionen gefundenen Spektrum ab (18, 39, 41, 42, 61, 66, 72, 76, 97, 100, 103). Es ist wohl auf das relativ kleine Patientenkollektiv zurückzuführen sowie darauf, daß nur Keime berücksichtigt wurden, die gegenüber BAY k 4999 sensibel waren.

4.3. Durchführung der Prüfung

4.3.1. Dosierung

Die von uns behandelten 40 Patienten erhielten in ansteigender Dosis und Behandlungsdauer BAY k 4999 in den nachfolgend aufgeführten Modifikationen:

2 Patienten	3 x 1 g BAY k 4999	über 1 Tag
2 "	3 x 1 g	2 Tage
2 "	3 x 1 g	3 "
3 "	3 x 1 g	5 "
3 "	3 x 1 g	7 "
3 "	3 x 2 g	1 Tag
3 "	3 x 2 g	2 Tage
3 "	3 x 2 g	3 "
3 "	3 x 2 g	5 "
13 "	3 x 2 g	7 "
1 Patient	3 x 2 g	8 Tage
1 "	3 x 2 g	14 "
1 "	3 x 2 g	15 "

insgesamt 40 Patienten

4.3.2. Applikation

Für die Prüfung wurden Ampullen mit 1 bzw. 2 g BAY k 4999 verwendet. Der Ampulleninhalt wurde mit 10 bzw. 20 ml aqua dest. aufgelöst, so daß 10%ige Lösungen entstanden. Die Substanz wurde langsam, innerhalb von 3 min., intravenös injiziert. Die Dosierungsintervalle betrugen etwa 8 Stunden.

4.4. Untersuchungen zurWirksamkeit

Untersuchungen zur klinischen und antibakteriellen Wirksamkeit von BAY k 4999 erfolgten nur bei den Patienten, die mindestens 5 Tage

behandelt wurden und deren Keime im Urin sich bei der Testung als sensibel gegenüber BAY k 4999 erwiesen.
Bei einer Infektion mit zwei Keimarten (Mischinfektion) reichte es aus, wenn ein Erreger empfindlich war.

4.4.1. Kriterien für die Beurteilung der bakteriologischen Befunde

Die bakteriologischen Befunde wurden nach folgenden Kriterien beurteilt:

ELIMINATION: keimfreier Urin am 3. bzw. 5. Therapietag und bei Therapieende sowie bei der Kontrolluntersuchung nach einem 1-3-wöchigen therapiefreien Intervall

REZIDIV: keimfreier Urin am 3. bzw. 5. Therapietag und bei Therapieende, jedoch Wiederauftreten des gleichen Erregertyps bei der Kontrolluntersuchung (Keimzahl $> 10^5$/ml)

REINFEKTION: keimfreier Urin am 3. bzw. 5. Therapietag und bei Therapieende, jedoch Auftreten eines neuen Erregertyps bei der Kontrolluntersuchung (Keimzahl $> 10^5$/ml)

SUPERINFEKTION: Auftreten eines neuen Erregertyps während der Therapie bzw. bei Therapieende (Keimzahl $> 10^5$/ml)

PERSISTENZ: Persistenz der pathogenen Erreger unter der Therapie (Keimzahl $> 10^5$/ml)

4.4.2. Bakteriologische Daten

Zur Bestimmung der Keimzahl, des wichtigsten Kriteriums für die Diagnose eines Harnweginfekts, wurde die Methode eines seit vie-

len Jahren bewährten Eintauchtests benutzt. Dieser Test (Uricult) ist als quantitatives Verfahren zum Nachweis der Bakteriurie geeignet. Ein von beiden Seiten mit Nähragar beschichteter Objektträger wird in den unter sterilen Kautelen frisch gewonnenen Urin eingetaucht und anschließend 24 Stunden lang bei 37 ° Celsius im Brutschrank inkubiert (1, 3, 6, 7, 9, 12, 13, 32, 102). Lag eine Keimzahl von mindestens 10^5/ml vor (8, 14, 44, 54, 76, 79), wurde der bewachsene Objektträger zur Keim-Identifizierung und Sensibilitätsprüfung dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. Brandis) zugeführt. Zur Feststellung der Bakterienempfindlichkeit wurde dort ein Agardiffusionstest mit Testblättchen durchgeführt, die mit 30 µg BAY k 4999 beschickt waren. Keime, bei denen Hemmhofdurchmesser größer als 16 mm waren, wurden in diesem Test als empfindlich angesehen.

4.4.3. Urinbefunde

Bei den männlichen Patienten wurde der Urin, nach Reinigung des Orificium urethrae ext., als Mittelstrahlurin, bei den Patientinnen entweder unter sterilen Kautelen mit Hilfe eines Katheters aus der Blase oder ebenfalls als Mittelstrahlurin gewonnen (2, 11). Sofort nach der Abnahme wurde der Nativurin mikroskopisch untersucht, um die Anzahl an Leukozyten und Erythrozyten zu bestimmen. In der Fuchs-Rosenthal-Kammer wurden dazu 5 Großquadrate zu je 16 Kleinquadraten mit einer Seitenlänge von 0,25 mm ausgezählt. Bei einer Kammertiefe von 0,2 mm ergibt dies ein Volumen von 1 mm^3 (14, 16). Neben einer Bakteriurie ist eine Erhöhung der Anzahl an Leukozyten im Urin das wichtigste Kriterium für einen Harnwegsinfekt. Mehr als 10.000 Leukozyten/ml und 3000 Erythrozyten/ml im Urin sind umfangreichen Untersuchungen zufolge als pathologisch anzusehen (14, 28, 67).

4.4.4. Klinische Symptomatik

Vor, täglich während, einen Tag bzw. 1-3 Wochen nach der Behandlung wurden die folgenden Symptome registriert: Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Druck- bzw.Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers, Schüttelfrost sowie morgendliche und abendliche Körpertemperaturen.

4.5. Untersuchungen zur Verträglichkeit

Zur Feststellung eventuell auftretender toxischer Schädigungen durch BAY k 4999 wurden Voruntersuchungen kurz vor Behandlungsbeginn, Verlaufsuntersuchungen während der Therapie (nur bei den 5 Tage und länger dauernden Prüfungen) und Kontrollen bei Behandlungsende sowie nach einem 1-3wöchigen therapiefreien Intervall durchgeführt.

4.5.1. Kriterien für die Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit

Die subjektive Verträglichkeit wurde nach folgenden Kriterien beurteilt, die allgemein zur Prüfung von Antibiotika bei Harnwegsinfektionen herangezogen werden (90, 105):

SEHR GUT: keinerlei Begleiterscheinungen

GUT: geringgradige Nebenwirkungen, die eine Therapiefortsetzung nicht beeinträchtigten (unangenehme Geschmacksempfindungen)

BEFRIEDIGEND: stärkergradige Begleiterscheinungen, die eine Therapiefortsetzung nicht beeinflußten (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen)

SCHLECHT: Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten (andauerndes Erbrechen, massive anhaltende Diarrhoen).

4.5.2. Hämatologie

Um einen toxischen Einfluß von BAY k 4999 auf die Hämatopoese auszuschließen, wurden folgende Befunde erhoben:

Erythrozyten (Mill./mm^3)
Leukozyten (Tsd./mm^3)
Hämoglobin (g/100 ml)
Hämatokrit (%)
Thrombozyten (Tsd./mm^3)
Differentialblutbild
Blutsenkungsgeschwindigkeit
nach Westergreen

Waren Leukozytenzahl, Differentialblutbild und Blutsenkungsgeschwindigkeit vor Beginn der Prüfung pathologisch verändert, konnten die Werte zur Verlaufskontrolle eines entzündlichen Geschehens herangezogen werden.

4.5.3. Klinisch-chemische Untersuchungen

Zur Kontrolle möglicherweise auftretender schädigender Wirkungen auf Leber, Niere, Herz, Pankreas und den Elektrolythaushalt wurden folgende Befunde erhoben:

SGOT, SGPT, Bilirubin ges., alk. Phosphatase
Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
CPK, Blutzucker, Na^+, K^+, Cl^-

4.5.4. Urinbefunde

Zum Ausschluß toxischer Einflüsse auf die glomerulären und tubulären Nierenstrukturen wurde der Urin auf Eiweiß, Zucker (mittels Teststäbchen), spez. Gewicht sowie eventuell vorhandene pathologische Bestandteile wie Epithelien, Zylinder und Erythrozyten untersucht.

4.5.5. Klinik

Um auftretende Nebenwirkungen zu erfassen, wurden die Patienten täglich gezielt nach dem Auftreten von Beschwerden von Seiten des oberen Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen), des unteren Gastrointestinaltraktes (Meteorismus, Diarrhoe), sowie allergischen Erscheinungen (Auftreten von Hauteffloreszenzen, Juckreiz) und anderen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz) befragt. Außerdem wurden zur Erfassung von Einflüssen auf das Herz-Kreislaufsystem und die Atmung die Pulsfrequenz, der Blutdruck und die Atemfrequenz vor sowie 15, 30 und 60 min. nach der ersten Injektion jeden Tages gemessen.

4.6. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen

4.6.1. Wirksamkeit

4.6.1.1. Bakteriologische Ergebnisse

Die Voraussetzung zur Beurteilung der bakteriologischen Wirksamkeit war eine Mindestbehandlungsdauer von 5 Tagen sowie ein gegenüber BAY k 4999 sensibler Erreger. Von insgesamt 40 Patienten wurden deshalb nur 20 für die Beurteilung der bakteriologischen Ergebnisse herangezogen. Eine Aufstellung der Ergebnisse zeigt Tab. 3.

In 9 dieser 20 Fälle gelang eine Elimination der Erreger (1 x handelte es sich dabei um eine Mischinfektion, bei der nur einer der beiden isolierten Keime gegenüber BAY k 4999 empfindlich war. Dieser Erreger konnte eliminiert werden, während der andere weiterhin nachzuweisen war).
Bei insgesamt 7 Patienten wurden bei der Kontrolluntersuchung 1-3 Wochen nach Therapieende erneut Bakterien im Urin nachgewiesen: 1 x handelte es sich dabei um ein Rezidiv, 4 x lag eine Reinfektion vor, 2 x war nicht eindeutig zu beurteilen, ob es zu einem Rezidiv oder zu einer Reinfektion gekommen war, da der gleiche Erregertyp wie zu Behandlungsbeginn auftrat, im Antibiogramm jedoch geringe Sensibilitätsunterschiede festzustellen waren, eine Serotypisierung aber nicht vorgenommen wurde.
In einem der 20 Fälle wurde bei Therapieende eine Superinfektion mit einem gegenüber BAY k 4999 resistenten Keim sowie bei der Kontrolluntersuchung eine weiterhin bestehende Bakteriurie von 10^4/ml festgestellt.
Bei 3 Patienten war die bakteriologische Wirksamkeit nicht eindeutig zu beurteilen, da die Kontrollen nach einem therapiefreien Intervall nicht möglich waren: 2 x gelang jedoch die Elimination der Bakterien bis zum Therapieende; 1 x kam es während der Behandlung mehrfach zu einem Keimwechsel sowie zu einem erneuten Auftreten des Ersterregers bei Therapieende.

Auf Grund der zu kurzen Behandlungsdauer von 3 Tagen wurden vier weitere Fälle nicht zur Bewertung der bakteriologischen Wirksamkeit herangezogen: 3 x konnten die Erreger bis zum Therapieende eliminiert werden; 1 x kam es zu einer Superinfektion mit einem gegenüber BAY k 4999 resistenten Klebsiellenstamm.

Eine statistische Aussage über Abhängigkeit der bakteriologischen Ergebnisse von der Dosierung oder der Verabreichungsdauer der

Prüfsubstanz wurde bei dem kleinen Patientenkollektiv nicht angestrebt.

In 5 von insgesamt 20 Fällen, in denen nur 3 x 1 g/tgl. verabreicht wurde, kam es 3 x zu einer Erregerelimination sowie 2 x zu einem erneuten Auftreten von Bakterien im Urin. (Die übrigen 15 Patienten hatten 3 x 2 g erhalten).

4.6.1.2. Urinbefunde

Vor der Behandlung mit BAY k 4999 war die in der Fuchs-Rosenthalkammer ausgezählte Leukozytenzahl/ml Urin bei den zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogenen 20 Patienten >10.000/ml (Normalwert bis 10.000/ml).

In den 9 Fällen, in denen es gelang, die Erreger zu eliminieren, kam es 4 x zu einer Normalisierung des pathologischen Urinbefundes. 5 x lagen die Leukozyten- und Erythrozytenwerte trotz sterilen Urins weiter im pathologischen Bereich.

Bei den 7 Patienten, bei denen nach einem therapiefreien Intervall ein Rezidiv oder eine Reinfektion festgestellt wurde, lagen 5 x, wie erwartet, stark erhöhte Leukozyten- und Erythrozytenzahlen vor. 1 x wurde der Urin nicht kontrolliert, ein weiteres Mal ergab sich trotz einer signifikanten Bakteriurie von 10^7 Keimen/ml ein normaler Urinbefund.

In dem einen Fall, in dem eine Superinfektion während der Therapie erfolgte, lag die Leukozytenzahl bei der Nachkontrolle bei 16.000/ml, die Erythrozytenzahl bei 11.000/ml bei einer Bakteriurie von 10^4 Keimen/ml.

3 x war eine abschließende Beurteilung der Urinbefunde nicht möglich, da eine Kontrolluntersuchung 1-3 Wochen nach Therapieende nicht stattfand.

4.6.1.3. Klinische Wirksamkeit

Von 20 Patienten klagten nur 12 vor Behandlungsbeginn über klinische Symptome einer Harnwegsinfektion.
In 9 Fällen wurden dysurische, in 11 pollakisurische Beschwerden angegeben, 12 x lag eine Nykturie, 4 x Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit des Nierenlagers vor.
In 8 der 12 Fälle mit klinischer Symptomatik verschwanden die geklagten Beschwerden am 2. - 4. Behandlungstag (1 x bereits am 2., 4 x am 3. und 3 x am 4. Tag). 4 x kam es zu keiner Besserung bis zum Therapieende.
Bei einem der 20 Patienten konnte eine klinische Symptomatik nicht erhoben werden, da bereits vor Therapiebeginn ein Blasendauerkatheter gelegt worden war und ein Druck- bzw. Klopfschmerz im Nierenlager nicht bestand.
In 6 Fällen, in denen vor Behandlungsbeginn Fieber festgestellt wurde (2 x traten dabei auch Schüttelfröste auf), kam es unter der Therapie mit BAY k 4999 zu einer Normalisierung der Körpertemperaturen innerhalb weniger Tage.

4.6.2. Verträglichkeit

4.6.2.1. Systemische Verträglichkeit

Zur Beurteilung der systemischen Verträglichkeit wurden die hämatologischen und biochemischen Daten von 20 Patienten statistisch ausgewertet, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden.

Das DIFFERENTIALBLUTBILD ließ unter der Behandlung keine signifikanten Veränderungen erkennen (vgl. Tabelle 6). Bei einem Patienten kam es zu einem passageren Anstieg der Eosinophilen auf 10 % während der Therapie.

Die LEUKOZYTEN sanken im arithmetischen Mittel von 10,5 ± 4,36 (1000/mm^3) vor der Applikation auf 8,93 ± 3,36 (1000/mm^3) bei Therapieende. Dieser Rückgang war statistisch nicht signifikant. In 7 Fällen lagen die Leukozytenzahlen vor Behandlungsbeginn über 10.000/mm^3. Bei allen Patienten gingen sie unter der Therapie zurück, 3 x hatte sich ihre Zahl bei Behandlungsende normalisiert (4-8000/mm^3).
In 2 Fällen stiegen die Leukozyten von normalen Ausgangswerten auf pathologische Zahlen bei Therapieende: 1 x mußte am ersten Behandlungstag ein Harnleiterverschlußstein entfernt werden, der Harnwegsinfekt konnte nicht ausgeheilt werden; im anderen Fall wurden am 8. Therapietag multiple Nierenbeckensteine entfernt, der Urin war bei Behandlungsende steril.

Die BSG änderte sich unter der Behandlung nicht signifikant. Vor Therapiebeginn lag sie im arithmetischen Mittel bei 34,4 ± 34,47 in der ersten und 54,15 ± 37,15 in der zweiten Stunde, bei Behandlungsende bei 33,82 ± 26,57 zu 56,47 ± 30,89.

Die ERYHTROZYTEN sanken unter der Behandlung signifikant von dem Mittel 4,09 ± 0,55 (Mill./mm^3) vor der Applikation auf 3,84 ± 0,67 (Mill./mm^3) bei Behandlungsende; bzw. auf 3,71 ± 0,79 (Mill./mm^3) bei der Nachkontrolle 1-3 Wochen nach Therapieende (vgl. Tabelle 7).

Das HÄMOGLOBIN zeigte im arithmetischen Mittel einen signifikanten Rückgang von 12,73 ± 1,64 g/100 ml vor Therapiebeginn auf 11,85 ± 1,89 g/100 ml bei der Nachkontrolle (vgl. Tabelle 8).
Betrachtet man die acht Fälle näher, bei denen es zu einem Absinken des Hämoglobins von mehr als 1 g/100 ml unter der Therapie gekommen war, könnte der Verlust an Hämoglobin und Erythrozyten 2 x auf einen operativen Eingriff zurückgeführt werden. 1 x wurde am 3. Behandlungstag ein Bauchdeckenabszess gespalten, im anderen Fall wurden am 8. Therapietag multiple Nierenbeckensteine entfernt.

Die THROMBOZYTEN zeigten unter der Therapie im arithmetischen Mittel keine signifikanten Veränderungen. Auch im Einzelfall ergaben sich keine auffallenden Schwankungen.

Die Transaminasen SGOT und SGPT, wichtigste Indikatoren für hepatotoxische Wirkungen eines Medikamentes, stiegen unter der Therapie ebenso wie die ALK. PHOSPHATASE im Mittel vorübergehend an, lagen jedoch bei Behandlungsende bzw. bei der Nachkontrolle wieder auf dem Niveau der Ausgangswerte. Der Enzymanstieg konnte nicht signifikant gesichert werden. Die arithmetischen Mittelwerte von SGOT, SGPT und der alk. Phosphatase vor, während und nach der Behandlung zeigt Tabelle 9. BILIRUBIN wies keinen vorübergehenden Anstieg der Mittelwerte unter der Therapie auf. Im Einzelfall traten bei insgesamt 5 Patienten pathologische Leberwerte auf: 2 x lagen die Transaminasen vor Applikation im Normbereich (SGOT bis 18 mU/ml, SGPT bis 22 mU/ml). In den 3 weiteren Fällen wiesen SGOT, SGPT und die alk. Phosphatase bereits vor Therapiebeginn pathologische Werte auf. 1 x war eine Leberschädigung auf Grund rezidivierender Cholangitiden nach Choledochoduodenostomie wegen einer Gallengangscyste bekannt, 1 x lag als Grunderkrankung ein embryonales Hodencarcinom mit ausgedehnter Lymphknoten- und Lebermetastasierung vor. Bei den anderen Patienten waren anamnestisch keine Leberschädigungen bekannt. Das Verhalten der Transaminasen, der alk. Phosphatase und des Bilirubins in diesen Einzelfällen verdeutlicht Tabelle 10.

Die CPK, wichtigster Parameter herzmuskelschädigender Einflüsse eines Medikaments, bewegte sich mit zwei Ausnahmen bei allen Patienten vor, während und nach der Therapie im Normbereich (bis 50 mU/ml). 1 x stieg die CPK bei Therapieende auf 126 mU/ml; bei der Nachkontrolle nach einem therapiefreien Intervall hatte sie sich wieder normalisiert (38 mU/ml). Es handelte sich hierbei um einen 20-jährigen Patienten mit einem Hodentumor. Im anderen Fall war

die CPK bereits vor Behandlungsbeginn geringfügig erhöht (74 mU/ml), stieg während der Therapie auf 97 mU/ml, war jedoch bei Behandlungsende auf 17,7 mU/ml abgesunken. Hier lag als Grunderkrankung ein ausgedehnt metastasiertes Hodencarcinom bei einem 22-jährigen Patienten vor. Die EKG's zeigten in beiden Fällen vor bzw. nach der Therapie keine pathologischen Veränderungen.

Das KREATININ zeigte unter der Therapie keine signifikanten Veränderungen. Die arithmetischen Mittelwerte betrugen vor der Applikation 1,25 $\pm$ 0,42 mg/100 ml, während der Behandlung 1,19 $\pm$ 0,29 mg/100 ml sowie bei Therapieende 1,24 $\pm$ 0,36 mg/100 ml. Eine eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin > 1,1 mg/100 ml) lag vor Behandlungsbeginn 11 x vor. In diesen Fällen wurden unter der Therapie mit einer Ausnahme keine auffallenden Schwankungen beobachtet. In dem erwähnten Fall stieg der Kreatininwert von 1,4 mg/100 ml vor Applikation auf maximal 2,1 mg/100 ml während der Behandlung, bzw. auf 2,3 mg/100 ml bei Therapieende. Bei der Nachkontrolle nach einem therapiefreien Intervall war dieser Wert wieder auf das Ausgangsniveau abgefallen. Als Grunderkrankung lag ein fortgeschrittenes Prostatacarcinom vor.

Bei zwei Patienten lag das Kreatinin vor Therapiebeginn im Normbereich, erreichte jedoch unter der Behandlung pathologische Werte: 1 x stieg es während der Therapie auf 1,3 mg/100 ml; es hatte sich bei den folgenden Untersuchungen jedoch wieder normalisiert. Bei der Grunderkrankung handelte es sich um einen vesiko-renalen Reflux bds. Im anderen Fall stieg der Wert auf maximal 1,8 mg/100 ml unter der Therapie und lag bei Behandlungsende mit 1,3 mg/100 ml im Normbereich; bei der Nachkontrolle war er wieder auf 1,9 mg/100 ml angestiegen. Der Patientin wurden am 8. Behandlungstag multiple Nierenbeckensteine entfernt; nach der Operation kam es zu einer Trombosierung der Arteria renalis mit nachfolgender Nephrektomie am 3. Tag nach Behandlungsende.

In den übrigen 7 Fällen lagen die Kreatininwerte bei allen Untersuchungen vor, während und nach der Therapie im Normbereich.

Auch die Urinbefunde ließen keine toxischen Schädigungen der glomerulären oder tubulären Nierenstrukturen erkennen.

Die HARNSTOFF- und HARNSÄUREWERTE, die ELEKTROLYTE sowie die BLUTZUCKERKONZENTRATIONEN zeigten unter der Therapie weder im arithmetischen Mittel noch im Einzelfall auffallende Veränderungen.

Einflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem und die Atmung stellten wir nicht fest.

4.6.2.2. Begleiterscheinungen und lokale Verträglichkeit

Zur Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit wurden nur die Begleiterscheinungen herangezogen, die sicher oder wahrscheinlich auf die Therapie mit BAY k 4999 zurückgeführt werden konnten. Dementsprechend war bei 4 von 40 Patienten eine Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit schwierig; die beobachteten Nebenwirkungen (Kribbeln im Kopf, flaues Gefühl im Magen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, starke Unruhe und Kopfschmerzen) wurden in diesen Fällen wahrscheinlich nicht durch BAY k 4999, sondern durch die Begleitmedikation, die Grunderkrankung, einen operativen Eingriff sowie weitere nicht erfaßbare Faktoren verursacht. Die unter der Therapie mit BAY k 4999 aufgetretenen Begleiterscheinungen zeigt Tabelle 5.

Im Vordergrund standen unangenehme Geschmacksempfindungen, die in 9 Fällen vorübergehend während jeder Injektion beobachtet werden konnten sowie Beschwerden des oberen u. unteren Gastrointestinaltraktes in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen, die ebenfalls 9 x auftraten (in 1 Fall war die Diarrhoe, wie oben erwähnt, auf die Begleitmedikation zurückzuführen). Sie hielten mit zwei Ausnahmen, in denen sie zum vorzeitigen Therapieabbruch führten, vor-

übergehend 1-3 Tage an. Bei 2 Patienten zeigte sich eine verringerte Speichelsekretion, über die nur während der Injektionen geklagt wurde.

In 2 Fällen traten geringe lokale Beschwerden auf: 1 x entstanden an der Injektionsstelle Anzeichen von schwacher Rötung und Schwellung, welche nach einem Tag verschwanden; in dem anderen Fall handelte es sich um einen brennenden Schmerz, der bei jeder Injektion bemerkt wurde, jedoch durch die lokale Reizung der Venenwand infolge eines Dauerkatheters mitverursacht war.

Die Begleiterscheinungen traten mit Ausnahme der Diarrhoen in fast allen Fällen unmittelbar nach Therapiebeginn auf.

Eine statistisch gesicherte Aussage über eine möglicherweise bestehende Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Dosis bzw. der Verabreichungsdauer des Präparates konnte auf Grund des relativ kleinen Patientenkollektivs nicht gemacht werden.

5. DISKUSSION

Bisher liegen nur wenige Berichte über das neu entwickelte Acylureido-Penicillin BAY k 4999 vor. Die bereits veröffentlichten Untersuchungen beschäftigen sich überwiegend mit der in vitro-Wirksamkeit der Substanz im Vergleich zu anderen häufig bei gramnegativen Problemkeimen eingesetzten Antibiotika (31, 45, 49, 50, 53, 57, 69, 70, 95, 98, 101, 104) bzw. mit der synergistischen Wirkungssteigerung von BAY k 4999 in Kombination mit verschiedenen Aminoglykosid-Antibiotika (20, 30, 83).
Die bisher unveröffentlichten Studien der Fa. Bayer befassen sich ebenfalls mit der in vitro-Wirksamkeit sowie mit der Pharmakokinetik, der Toxizität und Verträglichkeit von BAY k 4999 bei verschiedenen Tierspezies (63).

Klinische Prüfungen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von BAY k 4999 bei der Behandlung von Harnwegsinfekten wurden bisher nicht veröffentlicht, so daß ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Untersucher nicht möglich ist.

Die praktische Bedeutung eines neuen Antibiotikums läßt sich nur im Vergleich zu anderen, bereits erprobten Substanzen beurteilen, da ein neues Chemotherapeutikum ihnen gegenüber Vorteile haben sollte. Wir zogen zum Vergleich Mezlocillin und Azlocillin heran, zwei Substanzen, die wie BAY k 4999 in die Gruppe der neuen Acylureido-Penicilline gehören, ebenfalls parenteral verabreicht werden und bei der Behandlung von gramnegativen Problemkeimen bereits einen festen Platz in der Reihe der herkömmlichen Antibiotika haben.

Ziel der vorliegenden Studie war eine erste Beurteilung von BAY k 4999 hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit nach klinischen Gesichtspunkten. Ausdruck der bakteriologischen Wirksamkeit war in unserem Fall der Behandlungserfolg, gemessen an der Elimination der Erreger, der Normalisierung des Urinbefundes sowie der erfolgreichen Behebung bzw. Besserung der klinischen Symptomatik.

Der Therapieerfolg ist außer von den pharmakokinetischen Eigenschaften der verabreichten Substanz wesentlich von der Art und Ursache der Infektion sowie des Erregertyps abhängig.
Bei den insgesamt 20 Patienten, die auf Grund einer mindestens 5-tägigen Behandlungsdauer zur Beurteilung der bakteriologischen Wirksamkeit herangezogen werden konnten, handelte es sich 16 x um chronisch-rezidivierende Harnwegsinfektionen. Sie werden häufig auf Grund ungezielter antibiotischer Vorbehandlung durch mehrfach resistente Problemkeime verursacht, die nur schwer zu eliminieren sind. Nur 4 Patienten litten an einer akuten Harnwegsinfektion und gaben an, noch nie vorher erkrankt zu sein (klinische Diagnosen in Tabelle 1).
In 10 der 20 Fälle lagen für einen Harnwegsinfekt prädisponierende

Faktoren in Form einer Obstruktion der Harnwege während der Behandlung vor. Auf die Problematik der Beseitigung einer Harnwegsinfektion bei bestehender funktioneller oder morphologischer Obstruktion wird immer wieder hingewiesen (29, 41, 66, 84, 103). STRAUBE, IRMSCHER und TRUSS betonen die Rolle der prädisponierenden Faktoren als Ursache von Therapieversagern (42, 93, 96).

In 3 Fällen wurde die Obstruktion vor, in 3 weiteren während der Behandlung beseitigt. 1 x handelte es sich dabei nur um die Beseitigung e i n e s prädisponierenden Faktors, während der andere weiter bestehen blieb. In 5 Fällen mußte offen bleiben, ob ein Abflußhindernis vorlag oder nicht, da die Ursache der urologischen Erkrankung nicht geklärt wurde. Dieses auf einer urologischen Station häufig anzutreffende Patientenkollektiv ließ von vornherein kein günstiges Behandlungsergebnis erwarten. Die Urinkontrolle einen Tag nach Behandlungsende ergab jedoch bei 18 der insgesamt 2o behandelten Patienten eine Elimination der Erreger, was einem Behandlungserfolg von 90 % entspricht. 1 x lag eine Persistenz der nachweislich sensiblen Erreger (E. coli) vor: Es handelte sich um den Zustand nach Entfernung eines Harnleiterverschlußsteines am 1. Behandlungstag mit postoperativer Harnleiterschiene und transurethraler Harnableitung. In einem weiteren Fall war es zu einer Superinfektion mit einem resistenten Proteus-Stamm gekommen: Bei diesem Patienten war eine transurethrale Blasentumor-Resektion am 1. Behandlungstag vorgenommen worden. Auf die Infektionsgefahr bei diagnostischen bzw. chirurgischen Eingriffen im Urogenital-Bereich weisen viele Untersuchungen hin (15, 25, 38, 80, 87). So schätzt NABER das Infektionsrisiko mit 70-80 % sehr hoch ein (62).

Weniger günstig erscheint das abschließende Behandlungsergebnis nach einem 1-3-wöchigen therapiefreien Intervall. Die Urinkontrollen ergaben zu diesem Zeitpunkt nur noch eine Erregerelimination in 9 Fällen, was einem Therapieerfolg von 45 % entspricht.

Ein ähnliches Ergebnis erzielte WUNDERLICH bei 30 Patienten, die wegen chronischer Harnwegsinfektionen mit Azlocillin behandelt worden waren. Bei diesen gelang in 40 % eine Erregerelimination (105). LODE erreichte mit 66 % ein besseres Ergebnis; allerdings war das Kollektiv mit nur 6 Patienten, die in 4 Fällen an einer akuten Pyelonephritis litten, sehr klein (58). POPA, der 46 Patienten mit chronischen Harnwegsinfektionen 1o Tage lang mit Mezlocillin behandelte, berichtet über einen Therapieerfolg in 64 % der Fälle (68). LODE erzielte bei 17 Patienten, die jedoch überwiegend an akuten Pyelonephritiden erkrankt waren, einen Behandlungserfolg von 65 % (58).

Bei 7 Patienten (35 %) war es zu einem Wiederauftreten von Erregern im Urin gekommen. Bei 3 Fällen dieser Gruppe wurde vor der Kontrolluntersuchung ein chirurgischer bzw. diagnostischer Eingriff im Urogenital-Bereich vorgenommen (Urethrotomie, TUR-Prostata sowie eine retrograde Kontrastmittel-Darstellung der Blase). Der Behandlungsmißerfolg ist wohl darauf zurückzuführen und kann nicht der Prüfsubstanz angelastet werden.

Bei den anderen 4 Fällen soll nun genauer auf das Erregerspektrum eingegangen werden, da der Therapieerfolg bekanntlicherweise wesentlich von der Keimart abhängt. 2 x lagen Mischinfektionen vor: Bei einem Patienten war daran außer Escherichia coli auch Proteus mirabilis beteiligt. Zahlreiche Arbeiten bestätigen die Zunahme dieses Erregers im Untersuchungsmaterial, zum anderen seine hohe Resistenz gegenüber den gebräuchlichsten Antibiotika, so daß er als echter Problemkeim einzustufen ist (19, 38, 46, 55, 72, 74, 76, 87). Prädisponierende Faktoren für eine Harnwegsinfektion lagen in diesem Fall nicht vor. Das andere Mal waren Escherichia coli und Enterokokken an der Mischinfektion beteiligt. Hier trat nach vorübergehender Erregerelimination erneut E. coli auf. Als Grunderkrankung handelte es sich um eine Streß-Inkontinenz bei Reizblase. In den letzten beiden Fällen lag zu Beginn der Therapie wie auch bei der Nachkontrolle (außer Staphylococcus epid.) Klebsiella spec. vor.

Zahlreiche Autoren weisen auf die Zunahme dieses Keimes gerade bei hospitalisierten Patienten sowie auf seine schwierige Elimination hin, so daß er als echter Problemkeim eingeschätzt werden muß (18, 19, 38, 66, 72, 87, 97).
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in den Fällen, in denen es nach einem therapiefreien Intervall zu einer erneuten Bakteriurie gekommen war, keine Bevorzugung einer bestimmten Keimart zu erkennen ist.

Abschließend nicht zu beurteilen sind 4 Fälle: 3 x wurde eine Nachkontrolle nicht duchgeführt; 1 x lag eine Keimzahl von 10^4/ml vor, hier hatte bei Behandlungsende eine Superinfektion mit einem resistenten Proteus-Stamm vorgelegen. Auf Grund der nicht signifikanten Keimzahl wurde eine erneute Erregerbestimmung nicht vorgenommen.

Ein weiteres Symptom bei einer entzündlichen Erkrankung der Niere bzw. der ableitenden Harnwege ist neben der Bakteriurie das Auftreten pathologischer Harnbestandteile, vor allem von Leukozyten. Viele Autoren weisen auf den Zusammenhang zwischen entzündlichen Nierenerkrankungen und einer Leukozyturie hin (14, 21, 28, 24, 81). FAIRLEY fand bei Untersuchungen des Nativurins von Patienten mit verschiedenen urologischen Erkrankungen, daß in 26 % der Fälle eine Leukozyturie ohne Bakteriurie (sog. sterile Leukozyturie) vorlag (24). So fanden auch wir in 9 Fällen, in denen die Elimination der Erreger gelang, bei der Nachkontrolle 1-3 Wochen nach Therapieende nur 4 x eine Normalisierung des vor der Behandlung pathologischen Urinbefundes. 5 x lagen die Leukozyten- und Erythrozytenwerte weiter im pathologischen Bereich. Auf diese 5 Fälle soll nun ausführlicher eingegangen werden: 1 x war bei vorliegender Mischinfektion von den beiden Erregern nur der gegenüber BAY k 4999 empfindliche eliminiert worden, so daß die Infektion nicht ausgeheilt war.

BRÜHL weist darauf hin, daß bei Auftreten einer Leukozyturie ohne signifikante Bakteriurie außer entzündlichen Erkrankungen der Niere wie Urogenitaltuberkulose und Glomerulonephritis auch vorangegangene urologische Operationen, Entzündungen benachbarter Organe sowie Konkremente in den ableitenden Harnwegen als Ursache in Frage kommen können (14). So war es bei einer Patientin mit vorliegender Nephrolithiasis bei Restniere unter der Behandlung zunächst zu einem Rückgang der Leukozytenzahlen im Urin gekommen, im weiteren Verlauf stiegen sie jedoch wieder auf Werte von 595.000/ml an. Auch die Erythrozytenzahl erhöhte sich während der Therapie. In zwei weiteren Fällen ist die nicht völlige Normalisierung des Harnbefundes wohl auf operative Eingriffe zurückzuführen. 1 x wurden am 8. Behandlungstag multiple Nierenbeckensteine entfernt; die vor der Behandlung stark erhöhten Leukozytenwerte sanken jedoch von 6.780.000/ml auf 30.000/ml bei der Kontrolluntersuchung, die Erythrozytenwerte normalisierten sich. Das andere Mal wurde 2 Tage nach Behandlungsende wegen fortbestehender Inkontinenz ein Zoedlerband entfernt. In diesem Fall hatten sich die Leukozyten- und Erythrozytenwerte unter der Therapie völlig normalisiert, lagen jedoch bei der Kontrolluntersuchung wieder im pathologischen Bereich.

In dem letzten Fall lag als Grunderkrankung eine akute Pyelonephritis mit Urosepsis bei Hufeisenniere vor: die Leukozytenwerte fielen unter der Therapie von 402.000/ml auf 45.000/ml; die Erythrozytenzahlen von 25.000 auf 8.000/ml. SIEGEL weist darauf hin, daß auch bei erfolgreicher Therapie mit sterilem Urin die Leukozyten im Harn, ähnlich wie andere humorale Entzündungszeichen, einen verzögerten Rückgang zeigen können (89). Andererseits betont FUCHS, daß eine weiterbestehende Leukozyturie Hinweis für eine noch vorliegende, aktive Pyelonephritis sein kann, wobei durch die Therapie eine passagere Keimzahldepression erzielt wird, die Leukozyturie jedoch persistiert (28).

In einem Fall mit Wiederauftreten von Keimen im Urin bei der Kontrolluntersuchung lagen trotz der Bakteriurie von 10^7 Keimen/ml die Leukozytenzahlen im Urin im Normbereich. SARRE und BRÜHL erwähnen, daß zwar üblicherweise mit signifikanter Bakteriurie die Leukozytenausscheidung im Urin meist zunimmt, daß in manchen Fällen jedoch auch eine asymptomatische Bakteriurie ohne Leukozytenvermehrung zu beobachten ist (14, 81).

Betrachtet man zusätzlich die Urinbefunde einen Tag nach Behandlungsende, als von 20 Patienten 18 einen sterilen Urin aufwiesen und es mit einer Ausnahme (vorliegende Nephrolithiasis) in allen Fällen zu einer starken Abnahme der pathologischen Urinbestandteile gekommen war, kann man abschließend sagen, daß es unter der Behandlung zu einer eindrucksvollen Besserung der Urinbefunde gekommen war.

Die Wirksamkeit eines neuen Antibiotikums sollte auch am Rückgang der klinischen Symptomatik gemessen werden. Der Anteil der Patienten mit ausgeprägten klinischen Beschwerden war in unserem Kollektiv recht gering. Von den 20 mindestens 5 Tage behandelten Patienten klagten nur 12 über klinische Symptome einer Harnwegsinfektion. Dieses Ergebnis entspricht den Feststellungen anderer Untersucher, die auf eine Symptomarmut chronischer Harnwegsinfektionen hinweisen (17, 71, 81, 89).
Von den 12 Fällen mit klinischer Symptomatik verschwanden die Beschwerden 8 x bereits kurze Zeit nach Behandlungsbeginn. Nur 4 x klagten die Patienten weiterhin über die Symptome einer Harnwegsinfektion: in zwei dieser Fälle bestanden die Beschwerden trotz sterilen Urins unverändert weiter und konnten auf die jeweilige Grunderkrankung (Harnblasencarcinom, Inkontinenz) zurückgeführt werden. In einem Fall war es zu einer Reinfektion gekommen. Die weiterbestehenden Beschwerden (Pollakisurie und Nykturie) könnten darauf, jedoch auch auf das in diesem Fall vorliegende Prostata-

carcinom zurückzuführen sein. Bei dem letzten Patienten ist der unverändert starke Druck- und Klopfschmerz im Nierenlager wahrscheinlich durch die (trotz Vorliegen sterilen Urins) evtl. nicht völlig ausgeheilte Pyelonephritis verursacht.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Wirksamkeit von BAY k 4999 durch den Rückgang der klinischen Symptomatik unterstrichen wird.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt bei der Beurteilung eines neuen Antibiotikums ist neben der Wirksamkeit auch seine Verträglichkeit.
Das Differentialblutbild läßt, wie Tabelle 6 zeigt, keine schädigenden Einflüsse von BAY k 4999 erkennen. In einem Fall zeigte sich ein vorübergehender Anstieg der Eosinophilen auf 10 %. WUNDERLICH erwähnt den gleichen Effekt in Einzelfällen bei der Therapie mit Azlocillin (105).

Hervorzuheben ist das signifikante Absinken der Erythrozyten und des Hämoglobingehaltes unter der Therapie. In zwei von insgesamt acht Fällen, in denen das Hämoglobin um mehr als 1 g/100 ml absank, könnte der Verlust auch auf operative Eingriffe zurückgeführt werden. Inwieweit diese Veränderungen dem Antibiotikum anzulasten sind, müssen weitere klinische Untersuchungen zeigen. Ein schädigender Einfluß von BAY k 4999 auf die Hämatopoese kann nach unseren Untersuchungen somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Von Mezlocillin und Azlocillin sind entsprechende Befunde nicht bekannt.

Die Transaminasen, wie auch die alk. Phosphatase stiegen unter der Therapie im statistischen Mittel vorübergehend an. Die Veränderungen waren jedoch, wie Tabelle 10 zeigt, nur geringfügig und konnten statistisch nicht signifikant gesichert werden. Ähnliche Ergebnisse traten auch bei der Behandlung mit anderen Acylureidopenicillinen auf. So berichtet POPA über einen transitori-

schen Anstieg der Transaminasen und/oder der alk. Phosphatase in Einzelfällen bei der Therapie mit Mezlocillin (68), WUNDERLICH unter der Behandlung mit Azlocillin (105).

Nephrotoxische Effekte der Prüfsubstanz konnten wir nicht feststellen. Das Kreatinin und die Harnstoffwerte veränderten sich unter der Behandlung nicht signifikant. In drei Einzelfällen stiegen die Kreatininwerte während der Behandlung an, waren jedoch auf eine durch die Grunderkrankung eingeschränkte Nierenfunktion zurückzuführen.

Die CPK, Indikator für herzmuskelschädigende Einflüsse eines Medikamentes, zeigte unter der Behandlung einen transitorischen Anstieg in zwei Einzelfällen. In den abgeleiteten EKG's waren keine pathologischen Veränderungen zu erkennen.

Elektrolytstörungen, Veränderungen der Blutzuckerkonzentration oder des Harnsäurespiegels traten nicht auf.

Auch das Auftreten von Nebenwirkungen sollte bei der Beurteilung eines neuen Medikamentes nicht vernachlässigt werden. Nach SCHÜRMEYER sind während der Antibiotikatherapie auftretende Begleiterscheinungen als biologische oder allergische Störwirkungen aufzufassen (88).
In 19 von insgesamt 40 zur Prüfung der Verträglichkeit herangezogenen Fällen konnten wir das Ergebnis als "sehr gut" einstufen (47,5 %), d. h. in diesen Fällen gaben die Patienten keinerlei Nebenwirkungen der Behandlung an. 9 x konnte die Verträglichkeit als "gut" bezeichnet werden (22,5 %), d. h. es lagen nur leichte Begleiterscheinungen in Form von unangenehmen Geschmackssensationen bzw. eine Verringerung der Speichelsekretion vor. In 6 Fällen nannten wir das Ergebnis "befriedigend" (15 %): hier traten stärkergradige Nebenwirkungen vor allem von Seiten des Magen-Darmtrak-

tes in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen auf, die jedoch nicht zu einem Therapieabbruch führten, sondern nach kurzer Zeit vorübergingen. 2 x wurde die Verträglichkeit als "schlecht" bezeichnet (5 %): die aufgetretenen Nebenwirkungen (Erbrechen und Diarrhoen) waren so gravierend, daß die Therapie abgebrochen werden mußte. Eine Gesamtbeurteilung der subjektiven Verträglichkeit zeigt Tabelle 4.

Neben den von den Patienten als nicht besonders störend empfundenen unangenehmen Geschmacksempfindungen, die auch, in allerdings geringerem Maße, bei Azlocillin und Mezlocillin auftreten, standen Beschwerden von Seiten des Magen- und Darmtraktes mit 20 % im Vordergrund. Sie sind als klinischer Ausdruck einer Verschiebung des mikroökologischen Gleichgewichts der Darmflora zu verstehen (88). WUNDERLICH fand bei der Behandlung mit Azlocillin diese Form der Nebenwirkung in 13,3 % (105), LODE in nur 9,1 % (58). POPA berichtet bei der Therapie mit Mezlocillin in 8,7 % über das Auftreten von Nebenwirkungen von Seiten des Magen-Darmtraktes (68), LODE dagegen in 26 % (58). In keinem der erwähnten Fälle mußte die Behandlung jedoch aus diesen Gründen abgebrochen werden.
Allergische Erscheinungen in Form eines Exanthems, wie sie bei Azlocillin in 9,9 % (58) bzw. 10 % (105) und bei Mezlocillin in 4,4 % (68) bzw. 3,7 % (58) beobachtet wurden, traten unter der Behandlung mit BAY k 4999 in keinem Fall auf.
Die lokale Verträglichkeit war wie bei Azlocillin und Mezlocillin als gut zu bezeichnen.

BAY k 4999 schnitt somit im Vergleich zu den beiden Acylureido-Penicillinen Azlocillin und Mezlocillin zufriedenstellend ab. Die allergischen Nebenwirkungen sind offenbar geringer, die von Seiten des Magen-Darmtraktes dagegen etwas häufiger als bei den Vergleichspräparaten. Bei der Beurteilung der systemischen Verträglichkeit muß jedoch auf den signifikanten Abfall der Erythrozyten und des

Hämoglobins und den transitorischen Anstieg der Transaminasen, der alk. Phosphatase sowie der CPK in Einzelfällen hingewiesen werden. Weitere klinische Untersuchungen sollten abgewartet werden.

Bei der bakteriologischen Wirksamkeit zeigte BAY k 4999 ähnlich gute Ergebnisse wie die beiden Vergleichspräparate; für eine realistische Einschätzung des Stellenwerts von BAY k 4999 bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen müssen jedoch auch hier weitere klinische Erfahrungen abgewartet werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wurden Ziele bei der Neuentwicklung von Chemotherapeutika genannt sowie ein historischer Überblick über die Entdekkung des Penicillins und die Entwicklung neuer halbsynthetischer Breitspektrum-Penicilline gegeben.

BAY k 4999 ist ein neu entwickeltes Antibiotikum aus der Reihe der Acylureido-Penicilline, das parenteral verabreicht wird. Seine Wirkungsweise ist bakterizid.

Es verfügt über ein sehr breites Wirkungsspektrum im grampositiven wie gramnegativen Bereich. Hervorzuheben ist die Steigerung der Wirkung gegenüber Escherichia coli-Stämmen, die keine ß-Laktamasen bilden und von BAY k 4999 in weit geringeren Konzentrationen gehemmt werden als von Piperacillin, Mezlocillin oder Carbenicillin. Bei Pseudomonas aer. übertrifft BAY k 4999 Ticarcillin, Azlocillin und Carbenicillin, bei Proteus- Bakterien ist es allen Vergleichspräparaten weit überlegen. In der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe hemmt die Substanz viele Stämme bei geringeren Konzentrationen im Vergleich zu Piperacillin und Carbenicillin. Im grampositiven Bereich ist dagegen Ampicillin gegenüber Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken jedoch wirksamer als

BAY k 4999. Bei diesen Bakteriengattungen ist seine Aktivität dem Carbenicillin ähnlich.

Die Serumhalbwertszeit beträgt 60-100 min. Im Urin wurden 0-8 Std. nach der Injektion im Durchschnitt 22,6 % der verabreichten Dosis wiedergefunden.

Wir behandelten 40 Patienten mit überwiegend chronisch-rezidivierenden Harnwegsinfektionen 1-15 Tage mit Dosen von 3 x 1 bzw. 3 x 2 g BAY k 4999 pro Tag. Urinkontrollen nach einem 1-3 wöchigen therapiefreien Intervall ergaben bei den 20 mindestens 5 Tage behandelten Patienten eine Erregerelimination in 9 Fällen (45 %). Bei 7 Patienten (35 %) war es zu einer erneuten Bakteriurie gekommen, die jedoch 3 x ebenso wie das Auftreten einer Superinfektion unter der Behandlung auf operative bzw. diagnostische Eingriffe im Urogenitalbereich zurückgeführt werden kann und nicht der Prüfsubstanz angelastet werden sollte.

Die vor der Therapie in allen Fällen pathologischen Urinbefunde normalisierten sich unter der Behandlung weitgehend. Von den 12 Fällen mit klinischer Symptomatik verschwanden die Beschwerden 8 x bereits kurze Zeit nach Behandlungsbeginn.

An Nebenwirkungen traten -in der Reihenfolge der Häufigkeit- folgende Symptome auf: passagere Geschmacksirritationen während der Injektion, Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen, verringerte Speichelsekretion. In zwei Fällen mußte die Therapie auf Grund der Heftigkeit der Begleiterscheinungen von Seiten des Magen-Darmtraktes abgebrochen werden. Allergische Erscheinungen wurden in keinem Fall beobachtet. Die lokale Verträglichkeit war gut.

In Einzelfällen kam es zu einem transitorischen Anstieg der Transaminasen und/oder alk. Phosphatase sowie der CPK. Schädigende Einflüsse auf die Hämatopoese konnten auf Grund eines signifikanten Rückganges der Erythrozyten und des Hämoglobins unter der Therapie nicht ausgeschlossen werden. Nephrotoxische Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Anhand der vorliegenden Literatur wurden die Ergebnisse diskutiert und mit zwei anderen Acylureidopenicillinen (Azlocillin, Mezlocillin) verglichen. Die Betrachtung ergab eine ähnlich gute bakteriologische Wirksamkeit von BAY k 4999. Die aufgetretenen Nebenwirkungen schienen jedoch gravierender als bei den Vergleichspräparaten zu sein.

7. TABELLEN

Tabelle 1

Prädisponierende Faktoren eines Harnwegsinfektes bei 20 mit BAY k 4999 behandelten Patienten

	Diagnose	Häufigkeit
bestehende Obstruktion	Prostataadenom	2
	Prostatacarcinom	1
	Blasentumor	1
	Harnröhrenstriktur	3
	Nephrolithiasis	1
	Hufeisenniere	1
	Doppelnieren bds.	1
	vesiko-renaler Reflux bds.	1
	Nierenbeckenabgangsstenose	1
	neurogene Blasenentleerungs-störung	1
	gesamt	13
vor der Behandlung beseitigte Obstruktion	Prostataadenom	1
	Harnröhrenstriktur	1
	Nephrolithiasis	1
	gesamt	3
während der Behandlung beseitigte Obstruktion	Blasentumor	1
	Nephrolithiasis	2
	gesamt	3
ohne Obstruktion	Prostatitis	1
	Hodentumor	1
	Inkontinenz	2
	Pyelonephritis ohne geklärte urologische Ursache	1
	gesamt	5

Tabelle 2

Keimspektrum bei 20 Patienten, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

Erreger	Häufigkeit	%
Escherichia coli	9	36
Klebsiella spec.	6	24
Staphylococcus epidermidis	5	20
Enterokokken	3	12
Proteus mirabilis	1	4
Pseudomonas aeruginosa	1	4
insgesamt	25	100

Tabelle 3

Bakteriologische Behandlungsergebnisse bei 20 Patienten, die mindestens über 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

	unter der Behandlung		nach der Behandlung	
Kontrolltermin	3. Tag	5. Tag	1. Tag	1-3 Wochen
Erregerelimination	15	12	18	9
Persistenz	2	1	1	0
Superinfektion	1	0	1	1
Rezidiv	-	-	-	1
Reinfektion	-	-	-	4
Rezidiv oder Reinfektion	-	-	-	2
nicht kontrolliert	2	6	0	3
nicht zu beurteilen	0	1	0	0
insgesamt	20	20	20	20

Tabelle 4

Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit bei 40 mit BAY k 4999 behandelten Patienten

Verträglichkeit	Zahl der Fälle	%
sehr gut	19	47,5
gut	9	22,5
befriedigend	6	15,0
schlecht	2	5,0
nicht zu beurteilen	4	10,0
insgesamt	40	100,0

Tabelle 5

Übersicht über die Begleiterscheinungen und Begleiterkrankungen unter der Therapie mit BAY k 4999 bei 40 behandelten Patienten

Patient Nr.	Begleiterscheinung	Grund- bzw. Begleiterkrankung
1	-	Frontalhirnschädigung
2	-	Blasencarcinom
3	-	Nierenbeckenventilstein mit Harnstauungsniere re., Defektheilung nach OP ei. cerebralen Aneurysmas
4	-	Hydronephrose li., Harnstauungsniere re. bei subpelviner Harnleiterstenose
5	-	-
6	Schwindel, Übelkeit, Erbrechen	Diabetes mellitus, Hypertonie
7	-	Prostatacarcinom, Herzinsuff., Diab. mell.
8	-	Adipositas, Linksherzinsuff.
9	unangenehme Geschmacksempfindungen	Prostatacarcinom
10	-	Hufeisenniere
11	unangenehme Geschmacksempfindungen, Diarrhoe	Nephrolithiasis bei Restniere li.
12	Diarrhoe	Prostataadenom (Rezidiv), Blasensteine
13	Kopfschmerzen	Diabetes mellitus

Patient Nr.	Begleiterscheinung	Grund- bzw. Begleiterkrankung
14	Kribbeln im Kopf, dumpfes flaues Gefühl im Magen	Urolithiasis bei Nierenaplasie re., kamp. Niereninsuff.
15	-	Plasmozytom, Diabetes mell.
16	-	Hodencarcinom
17	-	neurogene Blasenentleerungsstörung
18	süßliche Geschmacksempfindungen, lokale Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle	Blasencarcinom
19	Hitzewallung, Kopfschmerzen, Schluckbeschwerden, Atemnot, starke Übelkeit, massive Durchfälle	Prostataadenom
20	unangenehme Geschmacks- und Geruchsempfindungen	Zustand nach TUR-Prostata
21	Appetitlosigkeit	Prostatacarcinom, Glomerulonephritis, Hypertonie, gripp. Infekt
22	trockener Mund	-
23	trockener Mund, Kopfschmerzen	Zustand nach Harnröhrenrekonstruktion
24	brennender Schmerz an der Injektionsstelle, Diarrhoe	Querschnittslähmung, Blasensteine
25	unangenehme Geschmacksempfindungen	Urethrastriktur, Prostataadenom, Nierenbeckenabgangsstenose
26	-	-

Patient Nr.	Begleiterscheinung	Grund- bzw. Begleiterkrankung
27	unangenehme Geschmacksempfindungen, Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe	Hodentumor
28	unangenehme Geschmacksempfindungen mit Nasenkribbeln, Müdigkeit, Schlappheit	Hypertonie
29	unangenehme Geschmacksempfindungen	Epispadie mit Inkontinenz, vesiko-renaler Reflux bds.
30	-	Harnröhrenstriktur
31	-	Prostataadenom, malignes Melanom
32	unangenehme Geschmacksempfindungen, Schwindelzustände beim Aufstehen	Doppelnieren bds., Hypotonie, rez. Cholangitiden
33	Diarrhoe, starke Unruhe	multiple Nierenbeckensteine li.
34	Diarrhoe	Megacystis bei neurogener Blase, Blasendivertikel
35	-	Nierenbeckenstein li., Fettleber, Adipositas
36	-	Blasentumor
37	-	Blasencarcinom
38	heftiges Erbrechen	Prostataadenom, Harnröhrenstriktur, Hydrocele li.
39	-	Inkontinenz
40	-	Streßinkontinenz bei Reizblase

Tabelle 6

Differentialblutbild von 20 Patienten, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

Pat. Nr.	vor der Therapie						während der Therapie						nach der Therapie					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
6	60	0	40	0	0	0	50	0	45	0	5	0	59	6	29	4	1	1
9	82	0	17	1	0	0	87	0	11	2	0	0	64	0	36	0	0	0
10	78	0	16	6	0	0	63	6	28	0	3	0	65	0	35	0	0	0
11	64	0	35	0	1	0	66	0	32	0	1	1	68	0	32	0	0	0
16	78	1	20	1	0	0	89	0	10	1	0	0	81	0	19	0	0	0
22	72	0	28	0	0	0	51	0	44	0	5	0	60	0	38	0	2	0
23	64	0	34	0	1	1	69	0	28	1	2	0	53	0	45	0	2	0
24	88	4	6	2	0	0	72	0	23	3	1	1	84	2	14	0	0	0
25	56	0	41	0	3	0	58	0	34	2	5	1	53	0	43	0	4	0
26	52	0	43	2	3	0	51	0	48	0	1	0	71	0	27	0	2	0
27	82	0	14	1	2	1	73	2	17	6	1	1	69	0	29	1	1	0
29	65	0	30	1	4	0	65	0	32	0	3	1	67	0	30	0	3	0
30	67	0	30	0	3	0	50	0	42	4	4	0	-	-	-	-	-	-
31	62	0	37	0	1	0	72	0	26	0	2	0	67	0	30	1	2	0
32	-	-	-	-	-	-	76	0	24	0	0	0	61	0	37	0	2	0
33	82	0	18	0	0	0	73	0	27	0	0	0	88	0	12	0	0	0
36	60	0	33	0	7	0	54	0	40	3	3	0	53	2	37	4	3	1
37	58	0	42	0	0	0	50	0	40	0	10	0	50	0	46	2	2	0
39	63	0	33	2	2	0	58	0	42	0	0	0	42	0	56	1	1	0
40	59	3	38	0	0	0	62	0	31	5	1	1	68	0	30	0	2	0

1 = Segmentkernige (Normbereich: 50-70 %), 2 = Stabkernige (3-5 %)

3 = Lymphozyten (25-40 %) 4 = Monozyten (2-8 %)

5 = Eosinophile (2-4 %) 6 = Basophile (0-1 %)

Tabelle 7

Erythrozytenwerte (Mill./mm^3) bei 20 Patienten, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

Pat. Nr.	vor der Therapie	während der Therapie	nach der Therapie	
			1. Tag	1-3 Wochen
6	3,45	3,80	3,70	2,80
9	3,32	3,77	3,44	3,02
10	4,00	4,31	3,65	3,31
11	4,30	4,01	4,23	3,68
16	4,11	3,38	3,90	2,40
22	3,60	3,10	4,30	-
23	5,10	5,20	4,90	5,00
24	3,60	2,90	3,40	4,00
25	4,50	4,10	3,90	3,90
26	4,20	3,60	3,40	3,60
27	4,90	4,80	4,70	4,70
29	5,10	4,80	5,60	5,40
30	4,30	4,20	4,00	4,30
31	4,50	4,20	4,20	4,00
32	3,30	3,00	3,00	-
33	4,30	3,80	3,10	3,40
36	4,20	4,25	3,50	3,79
37	3,60	3,30	3,00	3,39
39	3,80	3,45	3,40	2,60
40	3,70	3,80	3,50	3,50

Tabelle 8

Hämoglobinwerte (g/100 ml) bei 20 Patienten, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

Pat. Nr.	vor der Therapie	während der Therapie	nach der Therapie	
			1. Tag	1-3 Wochen
6	10,6	11,4	11,4	8,4
9	10,7	10,9	10,5	9,0
10	12,7	14,2	10,5	10,8
11	11,5	11,2	11,4	12,1
16	11,4	9,7	10,3	5,8
22	12,5	12,8	13,9	-
23	16,0	15,5	15,5	15,5
24	10,5	9,4	10,5	12,5
25	13,8	13,9	12,8	12,6
26	12,8	11,3	11,7	11,5
27	14,3	14,8	15,0	14,9
29	15,9	14,4	15,2	15,7
30	12,4	11,7	11,9	12,6
31	13,9	12,3	13,1	13,8
32	10,4	9,5	9,1	-
33	13,7	12,9	10,1	11,1
36	13,1	14,0	12,8	12,8
37	13,8	11,7	9,5	11,6
39	12,3	10,8	10,8	8,5
40	12,2	11,9	10,7	11,6

Tabelle 9

Arithmetische Mittelwerte von SGOT, SGPT, alk. Phosphatase und Bilirubin vor, während und nach der Therapie

	SGOT	SGPT	alk. Phos.	Bilirubin
vor der Therapie	12,35 ± 7,55	16,65 ± 10,59	161,47 ± 107,12	0,73 ± 0,41
während der Therapie	14,06 ± 9,43	19,89 ± 20,56	172,67 ± 177,82	0,52 ± 0,25
bei Therapie-ende	12,95 ± 9,78	17,65 ± 17,74	157,25 ± 179,63	0,53 ± 0,25
Nachkon-trolle	10,67 ± 5,55	15,00 ± 9,44	151,12 ± 114,43	0,54 ± 0,36

Tabelle 10

Verhalten pathologischer Leberwerte bei 5 Patienten, die mindestens 5 Tage mit BAY k 4999 behandelt wurden

	vor der Therapie				während der Therapie				nach der Therapie							
									1. Tag				1-3 Wochen			
Pat. Nr.	SGOT	SGPT	alk. Phos.	Bili.	SGOT	SGPT	alk. Phos.	Bili.	SGOT	SGPT	alk. Phos.	Bili.	SGOT	SGPT	alk. Phos.	Bili.
16	33	36	183	0,3	19	31	161	0,2	10	21	110	0,4	24	48	572	1,5
23	7	21	168	0,5	43	51	154	0,4	8	13	140	0,2	5	19	183	0,4
25	18	13	175	0,9	18	25	147	0,8	17	13	147	1,0	24	20	161	1,2
32	30	46	572	2,0	31	90	859	0,6	52	89	907	0,5	-	-	-	-
33	20	31	206	0,6	14	22	231	0,5	11	10	127	1,1	11	11	175	-

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, E. — Bewertung von Urinbefunden (Bakteriurie und Leukozyturie) bei Anwendung von verschiedenen Untersuchungsmethoden in der Urologie
Inaug.-Diss., Saarbrücken 1972

2. ALBRECHT, J. — Bakteriologische Harndiagnostik
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 1438

3. AY, R., HADDING, U. — Bakteriurie: Quantitative Keimzahlbestimmung, Suchtests
Aktuelle Urologie I (1970) 84

4. BARTMANN, K. — Therapie mit neueren Antibiotika
Rhein. Ärztbl. 16 a (1975) 55

5. BAUERNFEINDT, A. HAUPT, S. — Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher und weiblicher erwachsener Patienten
Urologe A 11 (1972) 90

6. BIECHTELER, W. HAAS, F. — Die Objektträgerkultur- eine einfache Methode zur Bestimmung der Keimzahl
Münch. Med. Wochenschr. 112 (1970) 883

7. BIECHTELER, W. HAAS, F. — Nachweis von Bakteriurie. Praktische Erfahrungen mit der Objektträgerkultur
Dtsch. Ärztbl. 50 (1970) 3740

8. BLUMBERG, A. — Die Diagnose einer Harnwegsinfektion
Praxis 59 (1970) 1379

9. BREITFELLNER, G. — Erfahrungen mit Uricult, einer neuen Methode des quantitativen Bakteriennachweises im Harn
Wien. Med. Wochenschr. 120 (1970) 235

10. BRÜHL, P. — Experimentelle Untersuchungen zur Übertragbaren episomalen Resistenz gegen Chemotherapeutika in der Urologie
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Aachen 1973, 294
Springer-Verlag Berlin 1974

11. BRÜHL, P.
Methoden der Urinentnahme. Probleme des Katheterismus
Diagnostik 3 (1970) 119

12. BRÜHL, P.
Zur Keimzahlbestimmung im Urin mittels Eintauchtest
Urologe B 12 (1972) 116

13. BRÜHL, P.
STRAUBE, W.
BRESSEL, M.
Problem-Diagnose "Harnwegsinfekt". Ein einfaches Verfahren zur Rationalisierung der urologischen Harndiagnostik
Urologe 8 (1969) 333

14. BRÜHL, P.
MÜLLER- MARIENBURG, H. W. L.
SÖKELAND, J.
Beurteilung von Harnbefunden in der urologischen Diagnostik
Münch. Med. Wochenschr. 109 (1967) 1448

15. BRÜHL, P.
Urologische Aspekte der postoperativen Chemotherapie
Z. Urol. Nephrol. 65 (1972) 833

16. BRÜHL, P.
Leukozytenzählung in Harnproben
Münch. Med. Wochenschr. 109 (1967) 2668

17. BRÜHL, P.
Zur Therapie der Harnwegsinfektion beim alten Menschen
Z. Geront. 4 (1971) 258

18. BRÜHL, P.
KRASEMANN, C.
RITZERFELD, W.
Zur gegenwärtigen Resistenzsituation von Urinkeimen aus unterschiedlichen Einzugsgebieten Nordrheinwestfalens
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Innsbruck 1976, 129
Springer-Verlag Berlin 1977

19. BRÜHL, P.
Aktuelle Hospitalismusprobleme in der Urologie
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 228 (1974) 22

20. DASCHNER, F.
LANGMAACK, H.
In vitro Efficacy of BAY k 4999, a new Ureido-Penicillin, in Combination with Aminoglycosides
18. Intersc. Conf. on Antimicrob.Ag. and Chemother., Atlanta 1978, Abstr. Nr. 108

21. DASCHNER, F. — Bewertung von diagnostischen Parametern chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen bei Kindern
Dtsch. Med. Wochenschr. 101 (1976) 1350

22. DASCHNER, F. — Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotikatherapie
Med. Welt 29 (1978) 708

23. DASCHNER, F. — In vitro-Kombinationswirkung von Carbenicillin, Mezlocillin und Azlocillin mit Gentamycin und Sisomycin
Infection 4, Suppl. 4 (1976)331

24. FAIRLEY, K. F.
BARRACLOUGH, F. — Leucocyte-excretion rate as screening test for bacteriuria
Lancet I (1967) 420

25. FIEDLER, R.
SCHNELL, F. — Über die Infektionsgefährdung und den Infektionsweg der Nieren nach instrumentellen endovesikalen Eingriffen
Dtsch. Gesundheitsw. 25 (1970) 113

26. FREY, R. — Antibiotika - ein Leitfaden für die Therapie in Praxis und Klinik
Aesopus-Verlag Milano, München, Lugano
2. Aufl. 1974

27. FRTSCHE, D.
SCHULZ-STÜBNER, A. — Die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 1963

28. FUCHS, T.
GUTENSOHN, G. — Leukozyturie bei Pyelonephritis
Dtsch. Med. Journal 21 (1970) 66

29. GLOOR, F. — Morphologische Veränderungen des Nierenmarkes. Ursache oder Folge der Pyelonephritis?
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie Innsbruck 1976, 20
Springer Verlag Berlin 1977

30. GOOTZ, T. D.
SANDERS, C. C. — Comparison of BAY k 4999, a new Acylureidopenicillin, with Beta-Lactam Antibiotics.

17. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 45

31. GRIMM, H. — BAY k 4999, a New Acylureido-Penicillin: In Vitro Comparison with 5 Other Beta-Lactam-Antibiotics and Regression-Line-Analysis
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 455

32. HAAS, E. — Harnwegsinfektion: Diagnose und Verlaufskontrolle
Diagnostik 7 (1971) 299

33. HACKL, H. — Die Antibiotikarangreihe
Med. Welt 21 (1970) 2142

34. HAMILTON-MILLER, J. M. T. et al. — Newer ß-Lactam Antibiotics
Infection 2 (1974) 89

35. HEIM, E. B.
SCHACHT, P.
SHAH, P. M.
STILLE, W. — First clinical experiences with a new Ureido-Penicillin (Bay e 6905)
15. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag and Chemoth., Washington D. C. 1975, Abstr. Nr. 331

36. HELWING
LUX
DÜBEN
POTEL
TETTENBORN — Mezlocillin: Zur Gewebekonzentration und Wirksamkeit
Med. Klin. 4, (1979) 112

37. HITZENBERGER, G. — Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotika und ihre Bedeutung für die Praxis
Med. Welt 24 (1973) 487

38. HOFSTETTER, A.
STAEHLER, G.
SONNENBURG, F. V.
EISENBERGER, F. — Änderung der Empfindlichkeit von Harnkeimen auf Antibiotika
Infection 4 (1976) 42

39. HÖFFLER, D.
FIEGEL, P. — Zytologie und Bakteriologie des Harnes
Therapiewoche 26 (1975) 285

40. HÖFFLER, D.
PALMER, W. R. — Neuere Antibiotika - eine Übersicht
Aktuelle Urologie 7 (1976) 89

41. HUBMANN, R.
Die entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege
Klinik der Gegenwart
Verlag von Urban und Schwarzenberg
München-Berlin 1969

42. IRMSCHER, K.
Die Behandlung der Pyelonephritis im Erwachsenenalter
Med. Welt 22 (1971) 912

43. JODER, P.
Klinische Anwendung der neuen Chemotherapeutika in der Praxis
Med. Welt 29 (1978) 715

44. KASS, E. H.
Arch. Intern. Med. 100 (1957) 709

45. KAYSER, F. H.
In Vitro Activity of BAY k 4999, a New Broad Spectrum Acylureidopenicillin, Compared with that of 7 ß-Lactam-Antibiotics
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta, Abstr. 137 (1978)

46. KIERFELD, G.
KIERFELD, K.
Die hochdosierte Carbenicillin-Behandlung urologischer Infekte
Med. Welt 21 (1970) 1820

47. KNOTHE, H.
SIETZEN, W.
Bakteriologische Untersuchungen bei ambulanten Patienten mit akuten Harnwegsinfektionen unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzspektrums
Infection 4 (1976) 11

48. KÖNIG, H. B.
METZGER, K.
OFFE, H. A.
SCHRÖCK, W.
New acylureidomethalpenicillins active against gramnegative bacteria
14. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., San Francisco 1974, Abstr. Nr. 371, 372

49. KÖNIG, H. B.
PREISS, M.
SCHRÖCK, W.
ERTEL, W.
METZGER, K. G.
A New Broad Spectrum Penicillin with a Novel Imino-Ureido-Carbonyl Side Chain: BAY k 4999
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 454

50. KÖNIG, H. B.
METZGER, K.
The antibacterial activity of BAY k 4999, a new broad spectrum acylureidopenicillin

PREISS, M.
SCHRÖCK, W.
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 459

51. KRASEMANN, C.
Zur Häufigkeit und Resistenzlage von Pseudomonas aeruginosa 1970 bis 1973 bei stationären Patienten der Universitätsklinik Bonn
Infection 3 (1975) 169

52. KRASEMANN, C.
In vitro-Activity of Mezlocillin and Azlocillin against Gramnegative Rods and Grampositive Cocci
16. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Chicago 1976, Abstr. Nr. 346

53. KUNG, K.
FU, K. P.
NEU, H. C.
Comparative in vitro Activity of BAY k 4999 with other Beta-Lactam-Antibiotics
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 138

54. LINZENMEIER, G.
Probleme der bakteriologischen Urindiagnostik
Dtsch. Med. Wochenschr. 90 (1965) 1143

55. LIPSKY, H.
Hospitalismus in der Urologie
Med. Klin. 65 (1970) 1833

56. LODE, H.
NIESRATH, K.
KOEPPE, P.
LANGMAACK, H.
Clinical Pharmacology of Two New Semi-Synthetic Penicillins: Mezlocillin and Azlocillin
16. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Chicago 1976, Abstr. Nr. 348

57. LODE, H.
NIESRATH, U.
KOEPPE, P.
LANGMAACK, H.
Clinical Pharmacology of a New Ureidopenicillin: BAY k 4999
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 460

58. LODE, H.
NIESRATH, U.
KOEPPE, P.
LANGMAACK, H.
Azlocillin und Mezlocillin: Zwei neue semisynthetische Acylureidopenicilline
Infection 5 (1977) 163

59. METZGER, K.
Killing of Pseudomonas aer. by Ureidopenicillins
15. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Washington 1975, Abstr. Nr. 332

60. METZGER, K.
Die antibakterielle Wirkung von BAY k 4999
Produktbericht, Bayer AG, Wuppertal 1976, unveröffentlicht

61. MÖSSNER, G.
GACA, A.
THELEN, A.
SCHIRMEISTER, J.
MAURER, H.
Grundlagen für eine gezielte Chemotherapie der chronischen Pyelonephritis
Urologe 8 (1969) 2

62. NABER, K.
RODECK, G.
BICHLER, K. H.
HOFFMANN, R.
Infektrisiko bei urologischen Eingriffen
Aktuelle Urologie 3 (1972) 13

63. ohne Verfasser
Acylureidopenicillin BAY k 4999
Breitspektrum-Penicillin
BAYER AG, Ressort Medizin, Exposé
unveröffentlicht, 1978

64. OLBING, H.
NEUSSEL, H.
SENGE, T.
HAGEL, K.
LINZENMEIER, G.
Zur Problematik der Behandlung von Pseudomonas-Infektionen der Harnwege
Dtsch. Med. Wochenschr. 96 (1971) 183

65. OTTEN, H.
PLEMPEL, M.
SIEGENTHALER, W.
Antibiotika-Fibel
G. Thieme-Verlag, Stuttg. 1975

66. PETERS, H. J.
LUDWIG, G.
UEBERLE, W.
Keimspektrum und aktuelle Resistenzprobleme bei Harnwegsinfektionen
Med. Klin. 68 (1973) 1265

67. PICHLER, H.
Diagnostik, Therapie und Erfolgsbeurteilung der chronischen Harnwegsinfektion
Infection 3 (1975) 57

68. POPA, G.
NURI, M.
PETERS, H. J.
Behandlung chronischer Harnwegsinfekte mit Mezlocillin
Med. Welt 29 (1978) 441

69. RAHAL, J. J.
SIMBERKOFF, M. S.
SPICEHANDLER, J.
Comparative Bactericidal Activity of BAY k 4999, Mezlocillin, Piperacillin, Ticarcillin and Carbenicillin
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 139

70. REEVES, D. S.
WISE, R.
Laboratory and Pharmacological Studies with BAY k 4999
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Antlanta 1978, Abstr. 458

71. REUBI, F.
Nierenkrankheiten
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 2. Auflage

72. RINGELMANN, R.
BREDT, W.
Wandel des Erregerspektrums bei Harnwegsinfektionen
Internist 19 (1978) 175

73. RINGELMANN, R.
MATOUSCHEK, E.
OPARA, H.
Erregerreservoir für Harnwegsinfektionen bei urologisch Kranken
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie Innsbruck (1976) 55
Springer-Verlag Berlin 1977

74. RITZERFELD, W.
Resistenzsituation von Pseudomonas- und Proteus-Stämmen
Med. Welt 23 (1972) 1785

75. RITZERFELD, W.
Neue Antibiotika aus der Sicht des Bakteriologen
Urologe B 15 (1975) 213

76. RITZERFELD, W.
Bakteriologische Grundlagen der antibakteriellen Chemotherapie der Pyelonephritis
Therapiewoche 24 (1974) 113

77. ROEMER, G. B.
MATZ, K.
Bakteriologische Gesichtspunkte zur heutigen antibakteriellen Chemotherapie
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 1878

78. ROSER, H.
Die derzeitige Resistenzentwicklung von Krankheitserregern
MÜnch. Med. Wochenschr. 111 (1969) 658

79. ROSER, H.
Bakteriologische Diagnostik und gezielte Chemotherapie von Harnwegsinfektionen
Med. Welt 21 (1970) 1711

80. RUTISHAUSER, G.
LEIBUNDGUT, B.
HERKERT, F.
RINIKER, M.
Hospitalismus in der Urologie
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie Innsbruck (1976) 261
Springer-Verlag Berlin 1977

81. SARRE, H.
TOURKANTONIS, A.
Pyelonephritis
Nierenkrankheiten, G. Thieme-Verlag
Stuttgart 1976

82. SCHACHT, P.
Neue Entwicklungen und theoretische Grundlagen bei Penicillinen
Med. Welt 29 (1978) 696

83. SCHASSAN, H. H.
HÖCKE, C.
Synergy Studies of BAY k 4999 and Mezlocillin in Combination with Sisomicin and Netilmicin
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 109

84. SCHEIDT, J.
SCHACH, H.
Therapie chronischer Harnwegsinfekte mit Oxolinsäure
Dtsch. Med. Wochenschr. 96 (1971) 1242

85. SCHLÜTER, G.
Brieflicher Hinweis über eine Untersuchung zur subchronischen Toxizität von BAY k 4999 bei Ratten und Beagle-Hunden vom 9. 5. 1978,
Bayer-Institut für Toxikologie, Wuppertal

86. SCHMIEDT, E.
Hospitalismus in der Urologie
Verh. Dtsch. Ges. Urol. 20 (1963) 326

87. SCHMIEDT, E.
HOFSTETTER, A.
Der infektiöse Hospitalismus in der Urologie
MÜnch. Med. Wochenschr. 115, (1973) 259

88. SCHÜRMEYER, E.
Therapieschäden durch Antibiotika
Z. Allgemeinmed. 4 (1970) 1329

89. SIEGEL, C.
Zur Diagnose und Therapie der Pyelonephritis in Praxis und Klinik
Med. Welt 20 (1969) 1556

90. SPREER, A.
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pivmecillinam bei urologischen Patienten
Inaug. Diss. Bonn 1977

91. STILLE, W.
HEIM, E. B.
SHAH, P. M.
Erste klinische Erfahrungen mit einem neuen Ureido-Penicillin
VI. Internationaler Kongreß der Infektions- und Parasitenkrankheiten
Warschau 1974

92. STRAUBE, W.
BRÜHL, P.
Über Antibiotikaresistenz
MÜnch. Med. Wochenschr. 109 (1967) 1473

93. STRAUBE, W.
Antibiotika-Therapie bei Harnwegsinfektionen aus der Sicht des Klinikers
Z. Allgemeinmed. 48 (1972) 479

94. THIEL, G.
Katheterinfekt und sog. infektiöse (episomale) Resistenz
Schweiz. Med. Wochenschr. 95 (1965) 1155

95. TRESTMANN, I.
LEVISON, M. E.
KAYE, D.
Activity of Semi-Synthetic Penicillins Against Bacteroides sp.: Synergism with Mecillinam
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 115

96. TRUSS, F.
Bakteriologisches Untersuchungsergebnis und Antibiotikumtherapie bei vermuteten Harnwegsinfektionen
Med. Welt 17 (1970) 779

97. ULLMANN, U.
Erregerspektrum und Resistenzsituation bei Bakteriurie hospitalisierter Patienten
Immun. Infekt. 6 (1977) 252

98. VERBIST, L.
Antibacterial Activity of BAY k 4999, a New Broadspectrum Semisynthetic Penicillin
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 456

99. WEISSBACH, L.
LODE, H.
JOST, M.
GILLISSEN, J.
Sisomicin-Behandlung von Harnwegsinfektionen
Med. Klin. 71 (1976) 1300

100. WEISSBACH, L.
TÜMMERS, H.
PRIMAVESE, C. A.
Keimspektrum und Erregerresistenz bei ambulanten und stationären urologischen Patienten
Z. Urol. Nephrol. 10 (1970) 763

101. WHITE, G. W.
ZIMELIS, V. M.
PAHLAVANZADEH, H.
MALOW, J. B.
PANWALKER, A. P.
JACKSON, G. G.
Piperacillin and BAY k 4999-Comparative In Vitro Study
18. Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemoth., Atlanta 1978, Abstr. 136

102. WILLE, L.
WINTER, J.
Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur quantitativen Keimzahlbestimmung aus dem Urin
Dtsch. Med. Wochenschr. 94 (1969) 2223

103. WIRTH, K.
Erregerspektren wichtiger Infekte
Med. Welt 24 (1973) 484

104. WISE, R.
ANDREWS, J. M.
BEDFORD, K. A.
Comparison of the In Vitro Activity of BAY k 4999 and Piperacillin, Two New Antipseudomonal Broad-Spectrum Penicillins, with Other ß-lactam Drugs
Antimicrob. Agents Chemother. 14 (1978) 549

105. WUNDERLICH, H.
Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Azlocillin bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen
Inaug. Diss. Bonn 1979, unveröffentlicht

DANKSAGUNG

Frau Priv. Doz. Dr. Chr. Krasemann, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn, danke ich für die Erstellung der Antibiogramme von BAY k 4999.

Herrn Prof. Dr. med. L. Weißbach, Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik Bonn, danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 10. 4. 1949 wurde ich als zweite Tochter des Kaufmanns Gerhard Geier und seiner Ehefrau Herta in Brilon geboren. Die Einschulung erfolgte 1955 in Düsseldorf. Von 1959 an besuchte ich die Theodor-Fliedner-Schule, ein staatlich anerkanntes, neusprachliches Mädchengymnasium in Düsseldorf-Kaiserswerth, wo ich im Mai 1968 das Abitur bestand. Im Wintersemester 1968/69 begann ich mit dem Studium der Biologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Das Vordiplom in diesem Fach legte ich im April 1971, die Diplomprüfung im Mai 1974 ab. Bereits im Sommersemester 1973 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät. Durch die Anrechnung von zwei Semestern meines naturwissenschaftlichen Erststudiums auf die medizinische Ausbildung konnte ich schon im September 1974 die Ärztliche Vorprüfung ablegen. Im April 1976 bestand ich den 1., im August 1977 den 2. und im November 1979 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.